

UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE PHARMACIE

L'Ergot de Seigle

THÈSE

pour le Doctorat de l'Université, mention "Pharmacie"
présentée et soutenue publiquement le 21 Mars 1938

par Louis BORDRON

Pharmacien

né à Chantonnay (Vendée) le 17 Août 1906

Examineurs de la thèse :

MM. PASTUREAU président.

MEUNIER

le D^r VERNIER juges.

LA ROCHELLE. — IMPRIMERIE CENTRALE

1938

UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE PHARMACIE

L'Ergot de Seigle

THÈSE

pour le Doctorat de l'Université, mention "Pharmacie"
présentée et soutenue publiquement le 21 Mars 1938

par Louis BORDRON

Pharmacien

né à Chantonnay (Vendée) le 17 Août 1906

Examineurs de la thèse :

MM. PASTUREAU *président.*

MEUNIER *juges.*

le D^r VERNIER . . .

LA ROCHELLE. — IMPRIMERIE CENTRALE

1938

PERSONNEL ENSEIGNANT



Doyen :

M. PASTUREAU, O I

Assesseur :

M. LASSEUR, I

Professeurs :

MM. DOURIS, I	Toxicologie
PASTUREAU, O I	Pharmacie chimique.
SEYOT, I	Histoire naturelle.
LASSEUR, I	Microbiologie.
N... ..	Matière médicale.
N... ..	Chimie organique.
N... ..	Pharmacie galénique.

Chargés de cours magistraux :

M. MEUNIER	Pharmacie galénique.
Mlle FRANÇOIS	Matière médicale.
M. KAYSER	Chimie Biologique.

Chargés de cours :

MM. VERNIER, I	Zoologie.
CORDEBARD, I	Analyse chimique.
DONZELOT,	Physique. — Chimie minérale
MARCHAL	Hydrologie
RICHARD	Chimie organique.

Chefs de travaux :

MM. VERNIER, I	Microbiologie et Parasitologie.
CORDEBARD, I	Chimie et Analyse chimique.
STEIMETZ,	Micrographie.
DONZELOT (chargé de trav.).	Physique.
RICHARD (chargé de travaux).	Pharmacie.
LASCEVE (chargé de travaux).	Chimie biologique et Toxicologie

Secrétariat :

M. TRIBOLET, I	Secrétaire.
----------------	-------------

Doyens honoraires :

MM. BRUNTZ, C I O	Recteur de l'Université de Nancy
SEYOT, I	Professeur d'Histoire naturelle

Professeurs honoraires :

MM. GRELOT, I	
BRUNTZ, C I O	

Agrégé libre :

M. GIRARDET, I	Chimie et Toxicologie.
-----------------	------------------------

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A MON PÈRE,

A MA MÈRE.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PASTUREAU

*doyen de la Faculté de Pharmacie de Nancy,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

L'ERGOT DE SEIGLE

SYNONYMIE

Argot
Blé avorté
Blé cornu
Blé farouche
Blé have
Blé rachitique
Calcar.
Chambucle
Chambuche
Charbon du seigle
Chardon du seigle
Claviceps purpurea
Clavus selaginis
Clou du seigle
Cordyliceps purpurea
Cornielle
Ebrun
Eperon court
Ergot
Ergotœtia abortifaciens
Faux seigle
Grain de matrice
Grana secalis degenerati
Hymenula clavus
Kentrosporium mitratum

Mane
Mère du seigle
Oïdium abortifaciens
Onygena caspitosa
Sclerotium clavus
Secale cornutum
Secale luxurians
Secalis mater
Seigle à éperon
Seigle cornu
Seigle corrompu
Seigle ergoté
Seigle ergotisé
Seigle ivre
Seigle malade
Seigle noir
Seigle utérin
Sphacelia segetum
Sphacelidium clavus
Sphacélie des céréales
Spæria entomorrhiza
Spæria purpurea
Spheroporus fungorum
Spermœdia
Spermœdia clavus



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Historique

L'ergot de seigle est une drogue fournie par le règne végétal. C'est le sclérote d'un champignon *Pyrénomycètes*, parasite du seigle. Son importance s'est scientifiquement accrue d'une façon considérable depuis la découverte de l'ergostérol et des vitamines.

On ignore l'époque à laquelle le seigle, puis l'ergot de seigle, ont fait leur apparition dans l'histoire humaine. On n'a point trouvé de seigle dans les monuments de l'Égypte et les anciens Grecs semblaient l'ignorer. Les Romains n'ont dû connaître le seigle que peu de temps avant l'ère chrétienne.

On trouve l'ergot mentionné dans la Bible par le prophète Amos. Il semble que ce soit là la première trace de l'ergot que l'on retrouve dans l'histoire humaine. Pline le cite dans son histoire naturelle, mais il faut attendre le *xvi^e* siècle pour le trouver nettement décrit par J. Thallius sous le nom de *Matter Secalis*. Son usage durant cette longue période est ignoré. Était-il même employé ? On l'ignore. Thallius raconte dans son ouvrage qu'en Thuringe on s'en servait contre les hémorragies. L'ergot est d'ailleurs cité dans les divers ouvrages de cette époque. Le plus caractéristique est l'herbier de Lonicérus, paru en 1582. Plusieurs auteurs citent son emploi en Allemagne pour hâter les accouchements.

Lemery cite également l'ergot : « Il naît en certaines années dans les épis de seigle des grains qui sont plus longs que les autres, noirs et comme dégénérés ; on les appelle blé cornu ou ergot ». Desgranges cite l'emploi, en 1777, à l'hôpital de Lyon, par une garde de femmes en couches, de l'ergot de seigle ou « chambuche ». Son usage est d'ailleurs signalé en France à plusieurs endroits à cette époque. Parmentier raconte dans une de ses lettres qu'une dame de Chaumont-en-Vexin faisait un usage fréquent du seigle ergoté pour hâter l'accouchement. Il précise même que cette dame connaissait les propriétés de cette drogue depuis son enfance (!) : elle tenait la méthode de sa mère. Elle administrait l'ergot en poudre à la dose de un ou plusieurs dés à coudre dans une cuillerée d'eau, de bouillon ou de vin.

L'ergot est alors un médicament dont l'usage se transmet verbalement de praticien à praticien, ou plus exactement il semble être l'objet d'un secret que l'on transmet à son disciple, à sa famille. Il ne semble employé que dans des cas particuliers par les médecins et beaucoup plus par les sages-femmes.

Toutefois l'ergot ne tarde pas à conquérir sa place dans la pharmacopée officielle. Stearn (1808) l'appelle la poudre qui fait accoucher (*pulvis parturiens*). Mais déjà on commence à soupçonner que son emploi n'est peut-être pas universel. D'ailleurs la chimie commence à s'intéresser à l'ergot. En décembre 1816, Vauquelin publie un mémoire intitulé « Analyse du seigle ergoté du Bois de Boulogne, près Paris ». Mais le travail chimique sera long et difficile et il faudra attendre de longues années avant de trouver les constituants connus à l'heure actuelle, et qui ne forment peut-être pas la totalité des produits actifs. Toutefois si certains l'emploient uniquement contre les hémorragies qui précèdent ou suivent l'accouchement, d'autres s'en servent d'une façon beaucoup plus désordonnée. Villeneuve, Goupil le prescrivent pour remédier à l'inertie utérine, faciliter la délivrance, expulser les caillots. Chevreul, Michelet, Davis vont jusqu'à le recommander lorsque le bassin est rétréci et qu'il y a disproportion entre son diamètre et la tête de l'enfant.

Ces conceptions amènent des accidents graves qui vont souvent jusqu'à la rupture de l'utérus. L'ergot fut l'objet de nombreuses attaques, et en 1872 l'Académie de Médecine s'en occupe. A la suite d'un rapport de Tarnier, cette haute assemblée, tout en reconnaissant l'utilité d'en autoriser l'emploi par les sages-femmes, soumit son usage à des règles très sévères. Elle réduisit son emploi à l'hémorragie *post partum* alors que l'utérus est complètement vide du produit de la conception, de ses annexes et même des caillots qu'il peut contenir. Elle le proscriit complètement pendant l'avortement, le travail, la délivrance.

En somme l'ergot a suivi le processus historique de nombreuses drogues végétales. Connue tout d'abord de quelques initiés qui en conservent jalousement le secret, il passe ensuite dans la pratique officielle. Devant les résultats obtenus, il devient une panacée. Mais c'est un médicament très actif, dont l'emploi désordonné déçoit et amène des accidents. Après une réaction (sanctionnée par l'Académie de Médecine), des études scientifiques telles que les méthodes modernes l'ont permis, des observations très pré-

cises, la venue de nouveaux médicaments, nous arrivons de nos jours à un emploi limité, très précis, bien délimité.

Un autre aspect de son histoire est sa présence dans l'alimentation par suite de l'emploi de graminées ergotées. Il y a tout lieu de croire que la maladie appelée par les Romains « Ignis Sacer » et au Moyen Age et pendant la Renaissance « Feu de Saint Antoine » ou de « Saint Martial » n'était autre que de l'ergotisme. Les anciens auteurs ont signalé de nombreuses épidémies de ce mal qui a été étudié en France par Thuillier et l'abbé Tessier (1630), par Dodard (1675) et par Fagon (1710). Ce dernier l'attribuait « à un certain bled noir et cornu qu'on appelle ergot ». Ce ne fut que dans la seconde moitié du xvii^e siècle que l'on commença à en apercevoir la cause. Elle est connue au xviii^e siècle et ces épidémies cessent.

Enfin il faut signaler les accidents survenus en médecine vétérinaire. Ils ont été décrits par divers auteurs. Ce sont sensiblement les mêmes que ceux de l'ergotisme humain. Toutefois vu son importance pratique, l'avortement des vaches est signalé très fréquemment. Comme pour les hommes les accidents ont pratiquement cessé du jour où la cause a été connue.

Botanique

L'ergot de seigle est un corps oblong, cylindrique, arqué, de 2 à 3 cm de long, et 3 à 4 mm de large. Sa forme rappelle assez bien celle d'un ergot de coq, d'où son nom. Sa surface est noir-violacé et lisse. Souvent elle est marquée d'une fente longitudinale, et quelquefois de petites crevasses transversales.

Sa consistance est cornée et un peu élastique. Quand on le ploie il cède d'abord, puis casse net. La cassure est homogène ; blanche au centre, de teinte vineuse à la périphérie. Le contenu est compact. L'odeur est désagréable et difficile à définir. Elle est désignée quelquefois sous la rubrique « pain grillé », mais le rappel est certainement très lointain. Cette odeur très particulière est faible. Elle est beaucoup plus prononcée dans les préparations d'ergot. Elle est plus sensible à l'eau chaude ou par trituration avec une solution de potasse. La saveur est également faible, nauséuse et légèrement amère.

L'ergot n'est pas toujours répandu de façon égale. Rare dans les années sèches, il est plus abondant dans les années humides où on l'a trouvé formant jusqu'au quart de la récolte. On ne le trouve pas dans les cultures bien entretenues.

On a été longtemps sans connaître la nature exacte de l'ergot. On a cru qu'il était le résultat d'une maladie de la plante : altération de la sève, sécrétion accidentelle du pédoncule de l'épillet, développement exceptionnel de l'ovaire. On a supposé qu'il était dû à une piqûre d'insecte, ou au dépôt d'une sécrétion sur le seigle, dépôt qui déterminait un développement anormal.

L'ergot de seigle est en réalité le sclérote d'un champignon *Pyrenomyces*, c'est-à-dire l'un des stades d'évolution de ce champignon. Cette évolution est d'ailleurs très complexe et le champignon se présente sous des aspects très différents. Ces divers stades ont été considérés pendant longtemps par les botanistes comme étant des espèces différentes désignées sous les noms de *Claviceps purpurea*, *Sphacelia segetum*, *Sclerotium Clavus*. C'est à Tulasne que revient en 1853 le mérite d'avoir déterminé exactement le cycle de son évolution.

Le sclérote tombe sur le sol à la fin de l'été et y passe l'hiver à l'état de vie ralentie. Au printemps, ou en été, dans des conditions favorables de température et d'humidité, il « germe ». La masse du sclérote se ride, se fend, et il apparaît à la surface un certain nombre de filaments ou hyphes. Ces organes, les périthèces, sont constitués par une tête renflée portée par un pédoncule mince. Ils ont l'aspect d'une épingle courte à grosse tête. La partie renflée est formée de fibres enchevêtrées et renferme un certain nombre d'asques. Ces asques se sont développés à partir d'éléments ayant donné naissance à une anthéridie et à un archégone dont les noyaux ont fusionné. La reproduction possède donc un phénomène sexuel et une fécondation au début. Dans chaque asque huit ascospores filiformes sont mis en liberté par déhiscence du périthèce. Ces ascospores emportés par le vent parviendront sur de jeunes fleurs de seigle. Il se développe alors un mycélium filamenteux qui pénètre dans les tissus. Les filaments extérieurs forment à leur extrémité des conidies qui, enrobées de miellat, liquide visqueux et sucré secrété pendant cette transformation, sont emportées par les insectes avec celui-ci. L'infection se propage de cette façon. Ce cycle peut s'effectuer dans l'espace d'un hiver ou d'un printemps. Plus généralement il faut deux années pour permettre le développement de ce cycle. Enfin le sclérote peut, si les conditions atmosphériques sont convenables, se conserver quelques années sur le sol.

Le champignon à ce stade constitue la sphacélie qui permet la dissémination de l'espèce, alors que le sclérote en permet la reproduction. Au sommet de la sphacélie on retrouve pendant un certain temps le sommet de l'ovaire qui finit par se détacher. Après avoir produit des conidies pendant plusieurs semaines au début de l'été, les filaments s'épaississent, accumulent de l'huile et des granulations protéiques. Il ne reste plus à la masse qu'à se colorer et se durcir pour reconstituer le sclérote. Ce sclérote reste garni pendant quelque temps des débris de la sphacélie. Au bout de deux mois, vers la fin de l'été, les sclérotés se détachent et le cycle recommence.

A l'examen microscopique, l'ergot se montre formé d'un amas de filaments enchevêtrés orientés perpendiculairement à la surface dans la région externe. Une coupe transversale de l'ergot de seigle montre que toute la masse est formée de petites cellules serrées les unes contre les autres, sans méats, remplies de granu-

lations protéiques et de gouttelettes d'huile. On n'y observe jamais d'amidon. Les cellules de la zone périphérique renferment des pigments bruns violacés qui donnent la coloration à l'ergot. Les hyphes de la région centrale ont un diamètre plus grand que les hyphes superficielles.

Maladie cryptogamique, l'ergot peut évidemment se développer partout où il existe des cultures de seigle. On ne le rencontre plus dans les cultures convenablement faites. Dans les pays où la culture est peu soignée on ne le trouve en quantité notable que dans des conditions climatiques favorables (humidité). Les pays producteurs sont surtout l'Espagne, l'Ukraine, la Galicie. En France on ne rencontre plus guère l'ergot. Certaines régions, comme celle de Challans en Vendée, qui fournissaient autrefois des quantités relativement importantes, n'en récoltent plus, et l'on peut dire que cette maladie est inconnue à l'heure actuelle de la plupart des cultivateurs français. La récolte de l'ergot est facile. On récolte sur pied, ou on trie après la récolte.

Comme pour de nombreuses drogues végétales, on a essayé la culture de l'ergot. On n'a pas aussi bien réussi qu'avec les nombreuses plantes médicinales actuellement cultivées. L'idée en est venue pendant la guerre, à une période où la drogue se faisait rare et son approvisionnement difficile. On avait bien proposé des succédanés mais ils ne donnaient pas satisfaction. La culture, évidemment totalement différente de celle des autres drogues végétales, s'est montrée pleine de difficultés. Les meilleurs résultats ont été obtenus par Hecke vers 1922. Celui-ci a obtenu la semence par culture de conidies sur moût de bière. Le seigle était cultivé en rangées séparées permettant le passage d'un homme. A l'aide d'un pulvérisateur, on répandait les cultures de conidies, convenablement diluées, sur les jeunes épis. Les fleurs ne s'épanouissant pas toutes en même temps, il était nécessaire de renouveler l'opération plusieurs fois. Le rendement s'est montré très faible (un ou deux ergots par épi), et par suite le prix de revient très élevé. Les différentes circonstances : prix de revient, circonstances économiques, danger de cette culture pour les champs de céréales voisins, laissent ces tentatives de culture à l'état de travaux scientifiques sans applications pratiques possibles pour l'heure actuelle. Cependant elles ont présenté le gros intérêt de confirmer nettement le cycle évolutif de l'ergot.

Ce n'est pas sur le seigle seulement que le champignon se dé-

veloppe, mais sur toutes les céréales en général. Les principaux sont l'ergot de blé, d'avoine, de diss (graminée algérienne), de riz. Ces différents ergots renferment les mêmes constituants chimiques et possèdent une action physiologique analogue à celui du seigle. Ils en diffèrent par la forme extérieure et la proportion relative des constituants chimiques, notamment l'ergotinine.

L'ergot de blé est plus gros, plus dur, et plus profondément sillonné, mais moins allongé que celui du seigle. L'ergot d'avoine est petit, trapu, mesure 10 à 15 millimètres de long et 3 à 4 de diamètre. Il est brun noirâtre ou gris cendré. La saveur est faiblement sucrée, puis âcre et persistante. L'ergot de diss, très abondant en Algérie, est beaucoup plus long que celui du seigle. Il mesure 3 à 9 centimètres de long. Les petits échantillons sont légèrement courbés, mais quand ils sont très longs ils décrivent une courbe spirale. L'une des extrémités est appointie, l'autre est mousse.

Les falsifications de l'ergot ont été nombreuses mais sont abandonnées en général. On a substitué ou mélangé des ergots des autres graminées. Les caractères extérieurs permettent de les reconnaître facilement. Ils pourraient d'ailleurs être employés comme succédanés sous réserve de vérification de leur activité physiologique. A l'époque où l'ergot de seigle était rare sur le marché on en a rencontré une falsification grossière. A l'ergot vrai étaient mêlés des sclérotés artificiels faits d'une pâte amylacée, présentant grossièrement la forme de l'ergot. Ils étaient colorés par immersion dans l'encre. La masse se déliait dans l'eau en la colorant.

A côté de l'ergot il faut citer le chardon de maïs : *Ustilago maïdis*, peu usité dans notre pays, mais inscrit à la pharmacopée des Etats-Unis. Il possède des propriétés thérapeutiques voisines de celles de l'ergot. C'est un champignon de la famille des Ustilaginées, assez fréquent sur les épis et les tiges de maïs où il forme des touffes noirâtres. Il n'envahit pas seulement la fleur, comme l'ergot de seigle, mais toutes les parties aériennes jeunes. Le mycélium s'allonge à l'intérieur des tissus et réapparaît à l'extérieur dans les endroits favorables. Il se reproduit par des spores.

Le Codex recommande de conserver l'ergot de seigle dans des bocaux bien secs et bien fermés dans lesquels on verse de temps en temps quelques gouttes de chloroforme. On peut également

employer le mercure. Mais le seul résultat obtenu est d'éloigner les insectes. L'ergot se conserve mal et les échantillons anciens ont une odeur rance, parfois ammoniacale. L'altération porte en premier lieu sur les matières grasses qui rancissent. On a proposé, pour cette raison, de dégraisser l'ergot par l'éther, ou l'éther de pétrole. La drogue se conserve mieux, mais cette manipulation entraîne toujours une proportion sensible d'alcaloïdes. La stabilisation par les vapeurs d'alcool assure une bonne conservation, mais, là encore, il y a altération partielle de la drogue. Le Codex prescrit de renouveler chaque année la provision d'ergot. C'est à l'heure actuelle le procédé le plus sûr et le plus simple pour avoir un produit de bonne qualité.

La conservation des extraits n'est pas meilleure. Ils perdent rapidement une partie de leurs alcaloïdes. L'importance de cette perte varie avec les conditions de température. Elle est deux fois plus grande à la température de l'habitation que dans une glacière. Dans les meilleures conditions la perte des alcaloïdes au bout de trois mois est de 50 %, et après six mois de 75 %. Les extraits mous seraient plus stables que les extraits fluides, mais il faut remarquer qu'ils contiennent un pourcentage d'alcaloïdes moins élevé.

Composition

La composition de l'ergot de seigle est très complexe. Aucun des composants n'y prédomine, et chacun, ou presque, semble apporter dans l'action physiologique de l'ergot son action particulière.

On peut classer les différents composants de la façon suivante :

- 1° Des matières minérales ;
- 2° Des hydrates de carbone ;
- 3° Des lipides : a) matières grasses ; b) cholestérols ;
- 4° Des matières colorantes ;
- 5° Des alcaloïdes ;
- 6° Des principes aminés : bases aminées, acides aminés, amines biogènes ;
- 7° Des corps à fonctions acides ;
- 8° Des bases pyrimidiques et puriques ;
- 9° Des principes divers.

1° *Matières minérales :*

Les éléments minéraux principaux de l'ergot sont constitués par des phosphates acides de sodium, de calcium, de magnésium, de potassium.

Ils sont intéressants au point de vue action physiologique. Les sels de potasse, relativement abondants, participent certainement à l'action totale, en raison de l'action de l'ion K sur le cœur et la circulation.

2° *Hydrates de carbone :*

Le principal est la fongine, la cellulose des champignons qui constitue la membrane.

On trouve également des mannases (polysaccharides de mannose), de la mannite $C^6 H^{14} O^6$, du tréhalose $C^{12} H^{22} O^{11}$, du glucose, du mycose, sucre voisin du tréhalose.

Marino Zucco et Pasquero ont découvert un principe nouveau : la Clavicepsine. En réalité ce produit n'est qu'une combinaison

de deux molécules de dextrose et d'une molécule de mannite. Sa formule brute serait $C^{18} H^{34} O^{16} + 2H^2 O$.

3° Lipides :

L'ergot de seigle renferme une matière grasse et des cholestérols.

a) *Matières grasses.* — L'ergot de seigle en renferme 30 à 35 %. C'est une huile épaisse, brune, d'une densité de 0,925, de rancissement facile, et cause de l'altération rapide de la drogue. Par saponification elle donne de la glycérine, de l'acide palmitique, de l'acide oléique et un autre acide qui serait un oxacide.

D'après Baughman et Jamison la proportion d'acides gras serait la suivante :

Acides solides :

Acide palmitique	21,5
— myristique	0,3
— stéarique	5,3
— arachique	0,7

Acides liquides :

Acide oléique	62,5
— linoléique	8,8

L'oxacide serait non saturé et en C^{18} . Il serait liquide et son pouvoir rotatoire serait $\alpha_D = +6^{\circ}6$. Il serait identique à l'acide ricinoléique isolé par Mather et Kuschner. Sa formule serait :



Citons également des acides aliphatiques volatils ; la Fungistérine ($C^{25} H^{39} OH^2$).

b) *Cholestérols.* — Tanret a retiré de l'ergot de seigle une ergostérine dont par cristallisation fractionnée il a pu séparer deux constituants : l'ergostérine proprement dite et la fongestérine, son homologue inférieur. L'ergot de seigle renferme de 0,20 à 0,30 de cholestérols. En raison des propriétés vitaminiques acquises par l'ergostérine irradiée, ce cholestérol mérite d'être étudié longuement et c'est pour cela que nous lui avons consacré un chapitre spécial.

D'après Heyl et Hart, qui ont récemment étudié les stérols de l'ergot de seigle, ceux-ci seraient au nombre de 4 et non de deux :

L'ergostérol, 2 α -dihydroergostérols isomères, un quatrième non identifié.

L' α -dihydroergostérol a été découvert par Heyl et Swoal. Sa formule brute serait $C^{27} H^{43} OH$. Il est séparé de l'éther de pétrole d'où cristallise l'ergostérol. C'est un dérivé de l'ergostérol n'ayant que deux doubles liaisons. Son pouvoir rotatoire $\alpha_D = -20^\circ 6$. Son point de fusion est à $+172-175^\circ$.

Des eaux mères on retire un isomère ayant $\alpha_D = -2^\circ 2$ et un point de fusion à $133-134^\circ$. D'après Heyl, le mélange de ces deux isomères constituerait le fongestérol.

Enfin des deux dernières cristallisations des deux α -dihydroergostérols on a séparé un autre stérol qui est dextrogyre $\alpha_D = +0^\circ 9$. Cette thèse semble vraisemblable. En effet, dans la nature, l'ergostérol est presque toujours accompagné de son dérivé hydrogéné.

4° *Matières colorantes :*

Il existe diverses matières colorantes dans l'ergot dont les principales sont : la scléroxanthine, la sclérocristalline, la sclérérythrine et la scléroiodine.

La scléroxanthine et la sclérocristalline sont des corps chimiquement voisins. La seconde est l'anhydride de la première. Ce sont des cristaux jaune citron, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, légèrement solubles dans l'éther.

La sclérérythrine a été découverte par Dragendorff en 1877. Elle est limitée à la couche externe de l'ergot. C'est une matière colorante rouge qui existe dans la drogue à l'état de sels de chaux. Elle appartient au groupe des dérivés anthraquinoniques. Elle est soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme. Elle donne une coloration rouge intense avec les alcalis en s'y dissolvant.

La scléroiodine est un dérivé de la sclérérythrine. Elle donne une coloration violette avec la potasse, bleue avec l'acide sulfurique.

Il faut citer également deux autres matières colorantes découvertes plus récemment : l'ergo flavine de Freeborn, l'ergochry sine de Jacoby.

L'ergo flavine se présente sous forme d'aiguilles jaunes insolubles dans l'eau. Son point de fusion est à $+344^\circ$, et sa formule brute serait $C^{15} H^{14} O^7$. Elle donne par acétylation un dérivé pen-

tacétylé et par hydrolyse de l'acide ergoflavonique. L'ergoflavine est rattachée chimiquement au groupe des flavines.

L'ergochryisine de Jacoby se présente également sous forme d'aiguilles jaunes. Sa formule brute serait $C^{28}H^{28}O^{12}$, et son point de fusion est à $+ 266^{\circ}$.

La présence de ces matières colorantes permet la recherche de l'ergot dans les farines alimentaires.

5° *Alcaloïdes* :

On a retiré de l'ergot : l'ergotinine, l'ergotoxine, l'ergotamine, l'ergotaminine, ainsi que plusieurs autres alcaloïdes d'importance moindres. Enfin plus récemment des travaux importants réalisés dans des laboratoires différents nous ont fait connaître : la sensibamine, l'ergoclavine à haut poids moléculaire ; l'ergotocine, ergostétrine, ergobasine, ergométrine à poids moléculaires plus faibles.

Ergotinine. — L'ergotinine a été découverte par Tanret en 1875 alors qu'il était pharmacien à Troyes. Il lui attribuait la formule brute $C^{70}H^{40}Az^4O^{12}$. L'ergotinine a, depuis lors, fait l'objet de nombreux travaux parmi lesquels il faut citer notamment ceux de Wenzell, Dragendorff, Jacoby, Kobert, Kraft, Stahl.

Sa préparation est faite selon le supplément du Codex de 1895, mode de préparation qui est celui de Tanret à peine modifié. On épuise l'ergot par l'alcool à 95° (3 kg par kg d'ergot). On distille à sec au bain-marie en présence de soude. L'alcool doit être complètement éliminé. Le résidu est repris par l'éther (2 litres par kg d'ergot). Après repos on sépare la couche éthérée qui est très impure et fortement colorée en jaune. Cette solution est lavée à l'eau distillée (élimination d'un savon de résine), puis agitée avec une solution d'acide citrique (3 fois 10 grammes dans 50 cc d'eau par kg d'ergot). Les liqueurs citriques sont additionnées de bicarbonate de soude et reprises par l'éther (1/2 litre à 1 litre par kg d'ergot). Cette solution éthérée est décolorée au noir animal, lavée, filtrée, puis évaporée. Le résidu est traité par deux fois son poids d'alcool bouillant. L'ergotinine se sépare par cristallisation. On fait recristalliser dans l'alcool. 1 kg d'ergot donne ainsi 0 gr 30 à 0 gr 40 d'ergotinine. A côté de l'ergotinine cristallisée, Tanret a obtenu une ergotinine amorphe.

L'ergotinine est un produit bien défini. Il a une formule brute

$C^{35} H^{39} O^5 N^3 = 610,36$ (% : C : 68,81; H : 6,61; N : 11,47; O : 13,11)
Cet alcaloïde se présente sous la forme de petites aiguilles se colorant à la lumière, notamment en solution alcoolique. Il fond à $+ 239^\circ$ en brunissant. Il est fortement dextrogyre. Son pouvoir rotatoire déterminé dans une solution à 0,50 % dans l'alcool à 95° est $\alpha_D = +335^\circ$; et dans une solution chloroformique à 1 % $\alpha_D = +435^\circ$. Il varie beaucoup avec la nature du solvant et la concentration. Ainsi en solution aqueuse contenant pour 100 cc trois grammes d'alcaloïde, dissous par addition de deux fois son poids d'acide lactique, le pouvoir rotatoire est beaucoup plus faible $\alpha_D = +70^\circ$. L'ergotinine est insoluble dans l'eau et l'éther de pétrole, peu soluble dans l'éther, beaucoup plus soluble dans le chloroforme, soluble dans 200 parties d'alcool à 95° à $+20^\circ$ et 60 parties d'alcool bouillant. Ses solutions alcooliques possèdent une fluorescence violette.

L'ergotinine est une base faible sans action alcaline au tournesol. Elle donne des sels peu stables, facilement dissociés, non cristallisables, et de réaction acide. Les sels des acides minéraux sont peu solubles ; les acides citrique et lactique les dissolvent très facilement.

La réaction caractéristique de l'ergotinine est la suivante : On délaye quelques cristaux dans un peu d'éther, puis on ajoute un peu d'acide sulfurique du commerce (légèrement nitreux), étendu d'un cinquième d'eau. Il se développe une coloration jaune-rouge passant rapidement au violet et au bleu. Cette coloration ne disparaît pas par addition d'eau.

L'ergotinine cristallisée est le seul alcaloïde inscrit au Codex. Il est également inscrit au Codex de divers pays. C'est le seul usité séparément dans la thérapeutique courante.

Le Codex indique l'essai suivant : « L'ergotinine doit être entièrement soluble dans l'acide lactique ». Cet essai sera confirmé par la combustion qui doit se faire sans résidu.

ψ Ergotinine.— Cette base a été découverte par Smith et Timmis en 1931. Elle accompagne l'ergotinine dont elle a le même point de fusion et le même spectre d'absorption, et ne s'en distingue que par sa solubilité qui est plus grande.

On sépare la *ψ ergotinine* de l'ergotinine par cristallisation fractionnée dans l'acétone diluée. Les fractions les plus solubles et à pouvoir rotatoire plus élevé contiennent la *ψ ergotinine*. On

purifié par dissolution dans le chloroforme et précipitation par l'éther.

On passe de la ψ ergotinine à l'ergotinine par ébullition pendant une demi-heure avec l'alcool méthylique. Si l'on ajoute de l'acide phosphorique on obtient de l'ergotoxine.

La formule brute est $C^{35} H^{41} O^6 N^5$. C'est la même que celle de l'ergotoxine. Elle s'en différencie par le sens du pouvoir rotatoire. La ψ ergotinine est très fortement dextrogyre $\alpha_D = +410^\circ$ dans le chloroforme.

Ergotoxine. — Cet alcaloïde a été obtenu par Barger et Carr. Ils l'ont reconnu comme identique à l'ergotinine amorphe de Tanret. La base n'a pas été obtenue cristallisée, mais seulement quelques sels (phosphate, chlorydrate, oxalate) l'ont été. Sa formule brute est $C^{35} H^{41} O^6 N^5$.

L'ergotoxine se présente sous la forme d'une poudre blanche insoluble dans l'eau comme l'ergotinine, plus soluble que celle-ci dans les solvants organiques.

Ses caractères de différenciation avec l'ergotinine sont les suivants : elle est soluble dans la soude ; elle donne avec le chlorure de benzoyle un dérivé benzoylé. L'ergotinine ne possède pas ces propriétés. Son point de fusion est à $+190-200^\circ$ et son pouvoir rotatoire $\alpha_D = -197^\circ$.

La relation des deux alcaloïdes serait la suivante : l'ergotoxine serait une hydroergotinine. Par hydratation à l'aide de l'acide phosphorique, l'ergotinine se transforme en ergotoxine. Par déshydratation à l'aide de l'anhydride acétique, l'ergotoxine se transforme en ergotinine.

On admet dans l'ergotinine la présence d'une fonction lactame

— CO

— NH. Cette fonction serait ouverte par hydratation avec libéra-

tion des groupements fonctionnels CO^2H et NH^2 . Ce sont ces fonctions qui donneraient à l'ergotoxine ses propriétés spéciales qui la différencient de l'ergotinine : solubilité dans la soude, dérivé benzoylé.

Ergotamine. — Cet alcaloïde a été isolé par Stall en 1929. Pour le préparer l'ergot en poudre est imprégné d'une solution de sulfate d'alumine. L'alcaloïde est ainsi extrait des cellules. On épuise la masse par l'éther ou la benzène. Ces solvants entraînent des matières grasses et des matières colorantes, mais pas de tra-

ces d'alcaloïdes. L'ergotamine est alors mise en liberté par un alcali. On entraîne à nouveau par le même solvant qui dissout alors l'alcaloïde. Par évaporation on obtient de belles aiguilles cristallines. On fait recristalliser dans l'acétone aqueux. Le rendement varie de 0 gr 10 à 1 gr par kg d'ergot.

La formule attribuée est $C^{35} H^{35} N^5 O^5 = 581,32$ (% : C : 68,12 ; H : 6,07 ; N : 12,04 ; O : 13,77). Il est peu soluble dans l'eau. Il est plus soluble dans les acides dilués, l'alcool, l'éther, la benzine. Les cristaux obtenus dans l'acétone ont la forme de prismes rhomboïdaux réfringents. Ils retiennent 20 % du dissolvant. Dans l'alcool éthylique on obtient des aiguilles filamenteuses. Le benzène donne des prismes longs et minces, et l'alcool méthylique de petites pyramides. Son point de fusion est à $+213^\circ$. Son pouvoir rotatoire $\alpha_D = -155^\circ$ pour une solution à 0,06 dans le chloroforme. Il donne une coloration avec le réactif de Wasicky (solution de para-aminodiméthylbenzaldéhyde). Sous l'influence des alcalis il s'isomérise en ergotaminine. Il est très sensible aux agents d'oxydation (eau de chlore, eau de brome). L'ergotamine a les réactions caractéristiques de l'ergotinine.

Pour l'emploi médical les sels sont préférables à la base. Le tartrate d'ergotamine est employé sous le nom de gynergène et de fémergène. Il se dépose à l'état cristallin d'une solution chaude dans l'alcool à 95° en retenant de l'alcool de cristallisation. Assez altérable à l'air il est légèrement soluble dans l'eau et dans l'alcool. La solution aqueuse se trouble par addition d'électrolyte (HCl, NaCl). Les solutions d'alcalis y déterminent la précipitation de la base. Ce précipité floconneux est soluble dans un excès de réactif. On l'utilise comme hémostatique et dans le diabète aux doses 0 gr 001 à 0 gr 002.

D'après Stoll l'ergotinine pourrait dériver de l'ergotamine par remplacement de H par $C^2 H^5$ ou de 2 H par $C^2 H^3$. Il n'a cependant pas réalisé expérimentalement la transformation de l'ergotamine en ergotinine ou ergotoxine, ni l'inverse.

Dans ses recherches sur l'ergotamine, Stoll n'obtenait dans ses préparations que rarement et toujours en petites quantités l'ergotoxine. L'existence de l'ergotoxine est pourtant parfaitement établie. Faut-il suivre l'idée de certains auteurs et supposer que l'extraction transforme l'ergotoxine en ergotamine ?

Ergotaminine. — C'est un alcaloïde peu actif, isomère de l'er-

gotamine. Il est extrêmement peu soluble dans l'eau ainsi que dans la plupart des solvants, l'acide acétique et la pyridine exceptés. Ses caractères sont très voisins de ceux de l'ergotamine.

Son point de fusion est à $+252^{\circ}$ et son pouvoir rotatoire $\alpha_D = +385^{\circ}$.

Structure moléculaire des alcaloïdes de l'ergot. — Divers travaux ont été faits récemment pour essayer d'établir la constitution chimique des alcaloïdes de l'ergot, et en particulier de l'ergotinine.

Les premiers produits de dégradation ont été obtenus par Barger et Ewins vers 1910. Par distillation sèche de l'ergotinine ils obtinrent de l'ammoniaque et de l'isobutyrylformamide :



Par oxydation au permanganate ils arrivaient à l'acide benzoïque, et l'acide benzoïque leur fournit de l'acide paranitrobenzoïque. Par la méthode de Herzig et Meyer ils obtenaient de l'iodure de méthyle démontrant la présence d'un N lié à un groupe méthyle. Enfin, par l'obtention d'un sel d'une base quaternaire formé par union d'une molécule iodurée d'éthyle et d'une molécule d'ergotinine ils établissaient la présence d'un N tertiaire.

Vers 1932 Barger et Stomtyls montrèrent, par voie d'analyse, la présence dans ces alcaloïdes de l'N lié à un ou deux groupements méthyliques. Vers la même époque Smith et Timmis, en attaquant l'ergotinine au bain-marie à reflux par une solution méthyllique de potasse, obtinrent une base bien cristallisée qu'ils ont dénommée l'ergine. L'ergine cristallise avec une molécule d'alcool. Elle est soluble dans l'alcool méthyllique ou éthylique, insoluble dans l'eau ou l'éther de pétrole. Elle fond à $+232^{\circ}$ en se décomposant. Très dextrogyre $\alpha_{(5461)} = +514^{\circ}$ dans l'acétone et $+598$ dans le chloroforme. Sa formule brute serait $\text{C}^{16} \text{H}^{17} \text{ON}^3$. Elle donne des sels bien cristallisés et présente les réactions caractéristiques des dérivés de l'indol.

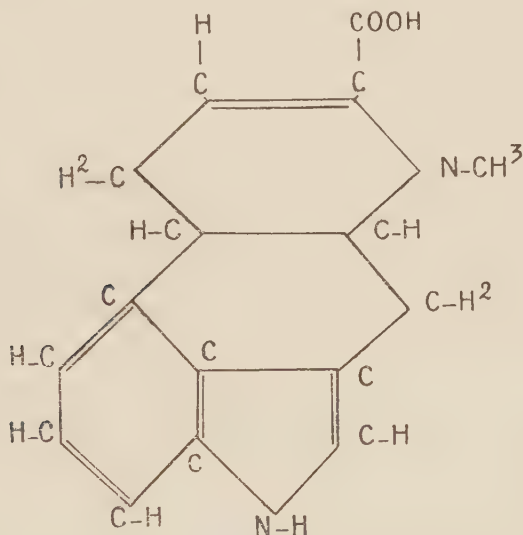
Poussant la dégradation plus loin Jacons et Craig, en traitant l'ergine par la potasse aqueuse, obtinrent de l'acide lysergique dont la formule brute serait $\text{C}^{16} \text{H}^{16} \text{O}^2 \text{N}^2$. Ils en conclurent que l'ergine est l'amide de l'acide lysergique. L'acide lysergique est un corps cristallisé dont le point de fusion est à $+238^{\circ}$ et dont le

pouvoir rotatoire est $\alpha_D = +40^\circ$ dans la pyridine. Ses relations avec le tryptophane ne sont pas douteuses.

L'oxydation nitrique de l'ergotinine leur donna un mélange d'acide benzoïque, d'acide p-nitrobenzoïque, et d'un corps $C^{14} H^9 O^8 N$ à trois fonctions acides. Il est donc très vraisemblable de supposer l'existence d'un noyau de méthylindol et de méthylhydroquinoléine.

L'attaque de l'alcaloïde par les alcalis leur donna de l'acide $(CH^3)^2 = CII - CO - CO^2 H$ à l'état de sel d'ammoniaque. D'autre part, l'hydrolyse alcaline leur donna outre l'acide lysergique et l'isobutyrylformiate d'ammoniaque un mélange équimoléculaire de proline et de phénylamine.

Une dégradation de l'acide lysergique par plusieurs voies différentes leur a donné du 1-méthyl-5-amino-naphtaline, ainsi que de la quinoléine, de l'acide picrique et de l'acide propionique. Ces faits amenèrent Jacobs à proposer la formule suivante pour l'acide lysergique :



Les nouveaux alcaloïdes de l'ergot. — Ces dernières années amenèrent la découverte de nouveaux alcaloïdes de l'ergot.

Sensibamine. — La sensibilamine a été isolée en 1931 par Chinoï et Wolf.

Son point de fusion à $+180-185^\circ$ et son pouvoir rotatoire dex-

trogre $\alpha_D = +125^\circ$ le caractérisent seuls, les autres caractères étant peu précis à moins qu'il n'ait pas été obtenu à l'état pur. Il est insoluble dans l'eau et sa formule brute serait $C^{33} H^{35} O^5 N^5$.

Son individualité a été mise en doute et l'on a affirmé que ce ne serait qu'une combinaison cristalline d'ergotamine et d'ergotaminine.

Ergoclavine. — L'ergoclavine a été isolée par un Allemand, Kussner, en 1934. Après extraction des alcaloïdes spécifiques, on épuise en liqueur alcaline par le trichloréthylène et on fait cristalliser dans l'alcool.

Il répond à la formule $C^{31} H^{39} O^6 N^5$. Ses cristaux retiennent de l'alcool de cristallisation et se caractérisent par leur point de fusion à $+170-171^\circ$ et leur pouvoir rotatoire $\alpha_D = +124^\circ$.

Il est insoluble dans l'eau, mais par contre ses sels y sont très solubles.

Par hydrolyse alcaline on obtient de l'acide lysergique, de l'acide isobutylformique, de l'ammoniaque, de la leucine. Par hydrolyse acide on obtient de la leucine, mais pas de proline, ni de phénylamine.

Son action physiologique est la même que celle de l'ergotoxine.

Ergosinine. — Cet alcaloïde a été signalé par Smith et Timmis. Il est à peine soluble dans l'eau et très fortement dextrogyre. Son pouvoir rotatoire est en effet $\alpha_D = +522^\circ$ dans le chloroforme. Son point de fusion est à $+228^\circ$. Il cristallise facilement dans l'acétone aqueuse et sa formule brute serait $C^{30} H^{35} O^5 N^5$. Il possède des propriétés phénoliques qui le rapprochent de l'ergotinine.

L'hydrolyse acide donne une base, l'ergosine, de formule brute $C^{30} H^{35} O^5 N^5$.

Ergotocine, Ergostrétrine, Ergobasine, Ergométrine. — Cet alcaloïde a été découvert simultanément en 1935 par quatre laboratoires différents : Karasch et Legault de Chicago, Thompson en Amérique également, Stoll et Burkhardt à Bâle, Dudley et Moir à Londres. Sur l'initiative de Dale les quatre laboratoires échangèrent leur produit et en 1936 une déclaration collective confirmait qu'il s'agissait d'une seule et même substance.

Pour le préparer on épuise l'extrait aqueux par le chloroforme.

Tableau résumé des propriétés des alcaloïdes de l'ergot :

SOLUBILITÉ DANS							PRODUITS de dégradation
Point de fusion	Déviati on polarimétrique dans le chloroforme	Eau	Alcool éthylque et méthylique	Chloroforme	Ether	Ether de pétrole	
<i>Ergotinine</i> C ₃₃ H ₃₉ O ⁵ N ⁵	+ 239°	Insoluble	assez peu soluble	Soluble	faiblement soluble	Insoluble	Ergine.
$\frac{1}{2}$ <i>Ergotinine</i> C ₃₃ H ₄₁ O ⁶ N ⁵	+ 239°	Insoluble	Soluble	Soluble	Insoluble	Insoluble	Ammoniaque. Isobutylformamide
<i>Ergotoline</i> C ₃₅ H ₄₁ O ⁶ N ⁵	+ 190-200°	Insoluble	très facilement soluble	Soluble	Soluble	faiblement soluble	C ¹⁴ H ⁹ O ⁸ H à 3 fonctions acides. Proline.
<i>Ergotamine</i> C ₃₃ H ₃₅ O ⁵ N ⁵	+ 213°	Insoluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Phénylamine.
<i>Ergotaminine</i> C ₃₃ H ₃₅ O ⁵ N ⁵	+ 252°	Insoluble	très difficilement soluble	Insoluble	Insoluble	Insoluble	Acide benzoïque. Acide p nitrobenzoïque.
<i>Sensibamine</i> C ₃₃ H ₃₅ O ⁵ N ⁵	+ 180-185°	Insoluble	très difficilement soluble	Soluble	Soluble	Soluble	
<i>Ergoclavine</i> C ₃₁ H ₃₉ O ⁵ N ⁵	+ 170-171°	Insoluble	facilement soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Acide lysergique. Acide isobutylformique NH ³ — Leucine.
<i>Ergosinine</i> C ₃₀ H ₃₅ O ⁵ N ⁵	+ 228°	à peine soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Ergosine.
<i>Ergobasine</i> C ₁₉ H ₂₃ O ² N ³	+ 160°	Soluble	très soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Acide lysergique. 1 — oxy — 2 aminopropane.
<i>Ergobasine</i> C ₁₉ H ₂₃ O ² N ³	+ 195°	peu soluble	très soluble	très soluble	Soluble	Soluble	

6° Principes aminés :

Il existe dans l'ergot de seigle de nombreux composés à fonctions aminées, associées ou non à d'autres fonctions chimiques, ou en dérivant. Presque tous ont une action physiologique marquée et ils doivent être considérés comme faisant partie des principes actifs de l'ergot. Ils appartiennent aux différents stades de dégradation des matières albuminoïdes par putréfaction ou autolyse. Ils sont en général solubles dans l'eau.

Amines simples :

Méthylamine ou isoamylamine $C^5 H^{13} N$. Au contact des alcalis l'ergot de seigle dégage en effet une odeur de triméthylamine.

p-oxy-phénylamine, découverte par Barger en 1909 et de formule : $HO-C^6 H^4-CH^2-CH^2 NH^2$.

Bétaine : $C^3 H^{11} O^2 N$.

Polyamines :

Putrescine ou tétraméthylènediamine $NH^2 (CH^2)^4-NH^2$.

Cadavérine ou pentaméthylènediamine $NH^2 (CH^2)^5-NH^2$.

Aminoalcool :

Choline $OH-CH^2-CH^2-N (OH)-(CH^3)^2$.

Acétylcholine $C^7 H^{17} O^3 N$.

Acides aminés :

Leucine ou acide aminoisocaproïque
 $(CH^3)^2=CH-CH^2-CH (NH^2)^2-CO^2 H$.

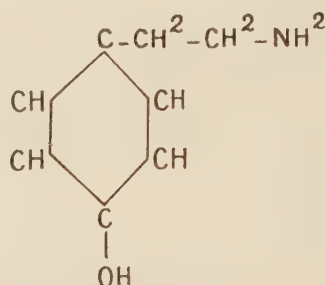
Isoleucine $C^6 H^{13} O^2 N$.

Valine ou acide amino-isovalériannique
 $(CH^3)^2-CH-CH (NH^2)^4-CO^2 H$.

Il faut citer également la clavinc, isolée par Vahlin, qui a été reconnue depuis comme un mélange équimoléculaire de leucine, isoleucine et valine.

Produits dérivés:

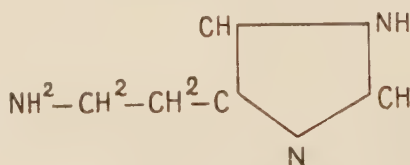
Tiranine ou paraoxyphénylènediamine, découverte par Barger en 1909:



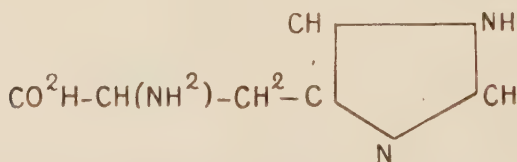
C'est un dérivé de la tyroxine par décarboxylation



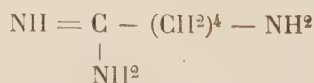
Histamine ou β aminoéthylgyoxaline, découverte simultanément par Kutschner, et Barger et Dall :



C'est un dérivé de l'histidine par décarboxylation.



Agmatine ou γ guanidylbutylamine, découverte par Engeland et Kutschner en 1910.

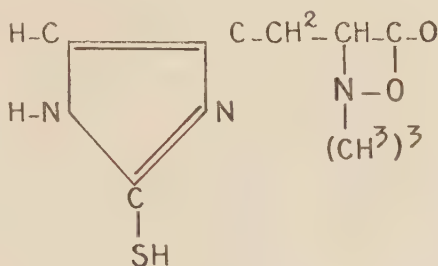


dérivé de l'arginine par décarboxylation.

Ergothionéine : elle a été découverte par Tanret en 1909. Son mode de préparation est assez complexe. L'ergot est épuisé par l'alcool à 90°. La liqueur est distillée, puis filtrée pour éliminer

les résines. Les matières colorantes sont éliminées par l'acide sulfurique et l'ergothionéine dissoute dans le chloroforme. On précipite à l'état de chloromercuriate et régénère par l'hydrogène sulfuré. On fait cristalliser dans l'eau.

C'est une base faible sans action sur le tournesol. Son point de fusion est à $+290^{\circ}$ et son pouvoir rotatoire $\alpha_D = +110^{\circ}$. Elle est du même groupe que l'histidine mais présente du soufre dans sa molécule. C'est une bétaine de la thiohistidine.



Elle serait identique à la thiasine des globules sanguins. Elle a été considérée pendant longtemps comme un alcaloïde. Son importance a été accrue depuis qu'on l'a retrouvée comme étant un constituant des globules rouges des mammifères.

7° Corps à fonctions acides :

Acide sécalonique.

Acide sécalamidossulfonique.

Acide ergotinique découvert par Kobert et rapproché par Schundebey des saponines.

Acide sphacélique : L'acide sphacélique ou sphacélinique a été décrit par Kobert qui supposa acide cette substance. D'aspect résineux elle serait soluble dans l'alcool, peu soluble dans le chloroforme, dans l'éther et dans les huiles, insoluble dans l'eau et les acides étendus. L'acide sphacélique a été discuté par Jacobi. Tout d'abord il crut l'avoir obtenu à l'état pur mais quelques années après il niait son existence et décrivait à sa place sous forme d'une résine verdâtre une toxalbumine : la sphacélotoxine.

Enfin, on a trouvé des acides plus simples. L'acide lactique a été signalé par Schoonbroodt et Bucheim, l'acide phosphorique par Garan de Balzan. On trouve également de l'acide formique et

de l'acide acétique. Ces acides simples ne sont peut-être d'ailleurs que des produits résultant de la dégradation de corps plus complexes.

8° Bases pyrimidiques et puriques :

Il faut citer :

Uracile $C^4 H^1 O^2 N^2$.

Guanosine $C^{10} H^{13} O^5 N^5$ ou guanine ribose.

Acide nucléique de la levure.

9° Principes divers :

Un grand nombre de principes divers ont été signalés à différentes reprises. Ce sont en général des produits mal définis souvent identifiés avec des produits déjà connus, ou à des mélanges notamment de résines et d'alcaloïdes.

L'ergot de seigle a fait l'objet de très nombreux travaux et amené la découverte de nombreux principes actifs. Toutefois les résultats obtenus sont loin d'avoir donné une grande limpidité dans la constitution chimique. La structure des alcaloïdes est compliquée. D'autre part, il faut noter deux faits importants qui viennent compliquer cette étude : la grande instabilité de ces alcaloïdes, leur variation extrêmement importante selon les échantillons étudiés, même lorsqu'ils proviennent d'une même origine. Cela explique pourquoi on trouve signalé dans la littérature scientifique un aussi grand nombre de principes actifs. Nous nous bornerons à en citer quelques-uns parmi ceux qui nous ont semblé les plus importants.

La *sphacélotoxine* signalée par Zacoby est un produit amorphe non azoté. Elle est considérée par Barger et Carr comme une résine mêlée d'alcaloïdes.

La *scélémorucine* de Dragendorff et Podewissotzky serait un complexe colloïdal de substances gommeuses. Elle est soluble dans l'eau et insoluble dans l'alcool. Elle est précipitée par l'alcool de ses solutions aqueuses.

L'*acide fucosclérotique* de Dragendorff se caractérise par sa solubilité dans les acides étendus, et son insolubilité dans l'eau et l'éther.

L'*acide ergotique* de Wenzel est mal connu.

L'*acide sclérotique* ou sclérotinique de Draggendorf et Podwisotzky n'est pas un produit très bien défini. Il n'a pas été isolé à l'état pur et les combinaisons connues sont plus ou moins discutées. C'est une substance grisâtre, hygroscopique, inodore, insipide, soluble dans l'eau et dans l'alcool. Elle donne avec l'acide azotique de l'acide oxalique, de l'acide picrique et une autre substance qui jaunit sous l'action des alcalis. Plus concentré l'acide azotique le convertit en acide aposorbique, mucique, oxalique, picrique et tartrique.

L'*ecboline* de Wenzelle est une substance amorphe de réaction alcaline, soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans le chloroforme et l'éther. Elle est précipitée de ses solutions aqueuses acides par le bichlorure de mercure.

La *cornutine* de Kobert reconnue comme une ergotinine impure.

La *picrosclérotine* de Dragendorff est une substance amère insoluble dans l'eau acidulée.

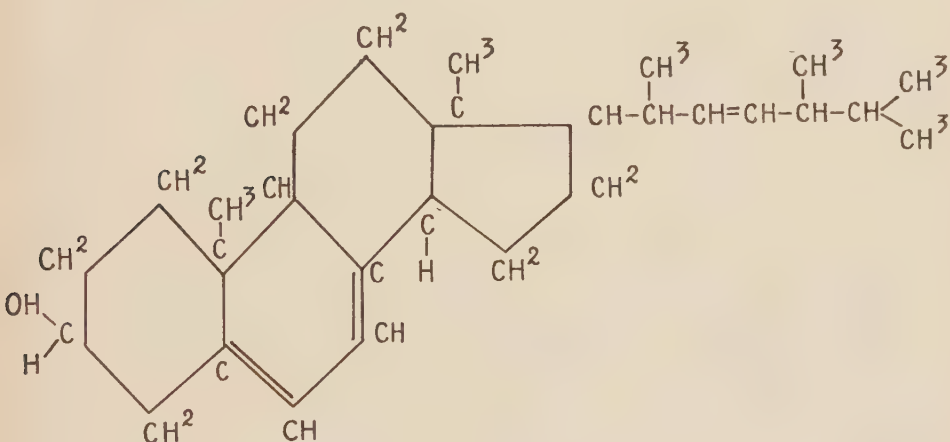
Signalons enfin pour terminer la *sécaline* de Jacoby, la *sécalintoxine* et la *chrysatoxine* de Jacoby également.

Ergostérol

L'ergostérol a été découvert par Tanret. Il s'extrait en même temps que la fongestérine dont on le sépare par cristallisation fractionnée.

Formule :

L'ergostérol possède la formule brute $C^{28}H^{44}O$. Sa formule développée est :



Le noyau de cette formule est le même que celui du cholestérol. La structure de ce noyau a été établie de la façon suivante :

a) Il possède une fonction alcool. En effet, on obtient facilement des éthers. D'autre part, on obtient également une cétone qui caractérise la nature secondaire du groupe alcoolique.

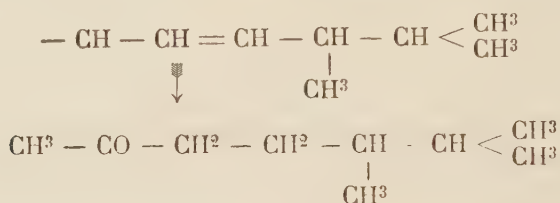
b) L'action des halogènes et des hydrides indique l'existence d'une double liaison.

c) La présence de quatre cycles est démontrée par la possibilité d'obtenir un hydrocarbure saturé, l'ergostane ;

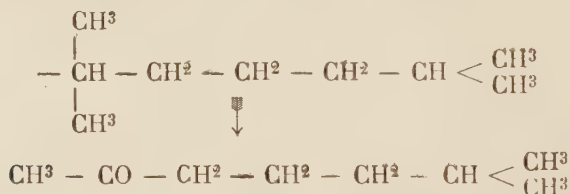
d) La présence d'un cycle à structure pentagonale est démon

trée par les réactions de dégradation (oxydation par l'acide chromique), qui permettent d'arriver à l'acide noro-cholanique acide en C²².

La formule brute de l'ergostérol étant C²⁸ H⁴⁴ O il possède un chaînon carboné de plus que le cholestérol (C²⁷ H⁴⁶ O). Ce chaînon est placé dans la chaîne latérale. En effet, l'oxydation de l'ergostérol fournit la diméthyl-2-3-heptanone-6 : chaîne latérale de l'ergostérol :



tandis que le cholestérol donne la méthyl-2-heptanone-6 :



La similitude de structure avec les acides biliaires et le cholestérol est prouvée par l'étude des produits résultant de l'oxydation chromique.

Caractères :

Le point de fusion de l'ergostérol est à + 165° et son pouvoir rotatoire est $\alpha_D = + 126^\circ$. Il précipite totalement par la digitonine.

Les réactions colorées de l'ergostérol sont les suivantes :

a) Réaction de Schiff : l'ergostérol évaporé à sec avec un peu d'acide azotique donne une coloration brun rougeâtre. Le cholestérol donne une coloration jaune qui vire au rouge par l'ammoniaque ;

b) Réaction de Salkowsky : on dissout quelques cristaux dans le chloroforme et on additionne d'acide sulfurique concentré. Le chloroforme reste incolore, puis, par oxydation à l'air, prend une

teinte rouge groseille, puis violette. L'acide sulfurique se colore en jaune orangé. Avec le cholestérol on obtient une coloration rouge sang immédiate du chloroforme, et une coloration violette de l'acide sulfurique.

Ergostérine irradiée :

L'ergostérol a pris une très grosse importance pratique depuis les études sur les vitamines. L'irradiation par les rayons ultra-violet dans des conditions déterminées fait subir à la molécule de l'ergostérol des transformations qui se traduisent :

a) Par la modification de la courbe d'absorption de l'ultra-violet.

b) L'ergostérol irradié ne précipite plus par la digitonine.

c) Par l'acquisition de propriétés vitamiques. Les essais biologiques effectués sur des animaux soumis à un régime rachitigène montrent que l'addition d'ergostérol irradié en solution huileuse apporte à ces animaux la vitamine D liposoluble nécessaire à la croissance de l'animal. Ces faits ont en thérapeutique une importance pratique considérable.

Ils ont également un intérêt biologique important. En effet, on a signalé la présence d'ergostérol dans le sang à côté du cholestérol. D'autre part, l'ergostérol a une structure identique au cholestérol et aux sels biliaires ; notamment la présence de noyaux stéroliques rapproche ces corps des carbures cancérigènes dans lesquels on retrouve la structure phénanthrénique, ainsi que de la folliculine. Or, les tissus cancéreux ont une teneur très élevée en substances œstrogènes. Aussi on peut se demander avec Dodds et Cools « si la genèse des tumeurs malignes n'a pas quelques rapports avec une déviation du métabolisme qui aboutirait à la formation de ces substances aromatiques fortement concentrées dont les propriétés néo-formantes sont si mystérieuses et qu'une simple déshydrogénation du cholestérol accompagnée de cyclisation suffirait à produire ».

Extraction de la Vitamine D :

L'ergostérol est assez répandu dans la nature. De nombreux produits animaux ou végétaux en contiennent. On trouve la vitamine D principalement dans l'huile de foie de morue, flétan,

requin, turbot et différents gades ; l'huile d'olive, de coton, de maïs, de sésame, etc. Dans la pratique on a proposé son extraction du mycélium d'*aspergillus niger*, de coques de cacao et surtout de la levure de bière. C'est cette dernière qui fournit à l'heure actuelle la plus grosse quantité d'ergostérol. On peut extraire l'ergostérol également des grandes algues marines, notamment des *Laminaria flexicaulis* et *saccharina*.

La levure de bière contient une assez forte proportion d'ergostérol. On l'extrait par des solvants appropriés (chloroforme, acétone, etc.). On sépare des glycides par saponification en milieu alcoolique. On concentre et on fait cristalliser par refroidissement. Pour avoir de bons produits il faut faire recristalliser à plusieurs reprises dans différents solvants, et notamment dans un mélange acétone-éther, et même passer par le complexe digitonique.

La pratique a montré que pour obtenir de bons produits irradiés il fallait avoir des produits de point de fusion 160 à 163° et de pouvoir rotatoire $\alpha_D = 136$ à 138 . L'irradiation menée sans précautions donne successivement le Lumistérol, le Tachystérol, la Vitamine D et des suprastérols. Lorsqu'on veut obtenir surtout la Vitamine D, il faut irradier avec des longueurs d'ondes sélectionnées (278 - 280) et dans des conditions de durée bien délimitées. Les conditions de cette irradiation ont donné lieu à des modalités diverses qui font l'objet de différents brevets, ou de secrets jalousement gardés par les industriels.

Après l'irradiation, la précipitation par la digitonine doit être partielle, mais doit persister légèrement. Il semble en effet que les produits ne donnant plus de trouble par la digitonine ont dépassé partiellement le stade Vitamine D ; et ils donnent des résultats moins certains en thérapeutique. On arrive à des produits moins actifs, puis sans activité et même à des produits toxiques si l'on pousse l'irradiation trop loin.

Le produit obtenu après cette irradiation est un mélange résineux qui est rebelle à toute cristallisation. Bourdillon en isole la Vitamine D par des distillations et des condensations fractionnées dans le vide. D'après Belzunee, on éthérifie en bloc la masse résineuse par le chlorure de dinitrobenzoyle. L'éther formé est purifié par cristallisation, puis saponifié. On obtient une substance d'une activité antirachitique égale à 40.000 unités internationales par gramme.

Caractères de la Vitamine D :

Elle se présente sous la forme de cristaux aciculaires incolores et inodores. Son point de fusion est à $+114^{\circ}5-117^{\circ}$ (tube capillaire ouvert). Son pouvoir rotatoire varie avec la nature du solvant employé, mais le corps a une activité propre. Les mesures donnent :

a) Dans l'alcool :

$$\alpha_D = +101^{\circ} \text{ à } +102^{\circ}5$$

b) Dans le chloroforme :

$$\alpha_D = +52^{\circ}$$

Les réactions colorées sont les suivantes :

a) On fait liquéfier au bain-marie quelques cristaux additionnés de 0.50 d'hydrate de chloral. On obtient une coloration rouge carmin qui vire au vert, puis au bleu.

b) Si on ajoute à une solution chloroformique une solution aqueuse d'acide trichloracétique on obtient une coloration variant du jaune foncé au rouge brun. Avec l'ergostérol, on obtient une coloration rouge qui vire au bleu.

Emploi clinique :

a) Rachitisme : L'ergostérol irradié est le médicament spécifique du rachitisme dans toutes ses modalités cliniques. Il amène la guérison en quelques semaines des cas les plus rebelles, et ce à doses très minimes. Le même résultat ne pourrait être obtenu qu'avec des doses d'huile de foie de morue très élevées ou des séances d'irradiation très longues et très nombreuses.

L'enfant rachitique est pâle, inerte, ne tient pas sur ses jambes arquées. La dentition est mauvaise et des déviations s'observent. Les lésions aboutissent à des difformités osseuses : courbure de os longs, irrégularité épiphysaire, mauvaise ossification (genu valgum, pied bot, etc.), déformation des côtes et du thorax (poitrine de poulet). L'examen radiologique ne montre pas la ligne d'ossification. Il y a élargissement de la zone claire qui sépare la diaphyse de l'épiphyse des os longs. L'extrémité de la diaphyse est irrégulière, ses contours sont mals définis contrairement à la normale. Elle est augmentée de volume et creusée d'une cavité.

Au point de vue histologique on voit dans un os normal une

zone de croissance située à l'extrémité du cartilage. Dans cette zone des dépôts de sels calcaires se forment sur des faisceaux de cellules cartilagineuses. Dans un os rachitique la zone de croissance de l'os prend un aspect désordonné. Des cellules cartilagineuses plus grandes que les cellules normales et irrégulièrement réparties provoquent l'hyperplasie du cartilage qui s'allonge et se gonfle, d'où courbure ou déviation plus ou moins marquée de l'os.

Si l'on fait absorber de l'ergostérol irradié l'état général s'améliore rapidement. Le malade marche spontanément, l'anémie disparaît. L'enfant devient gai et « vivant ». Tous les auteurs insistent sur la transformation rapide du psychisme et de l'état général. L'examen radiologique du squelette permet de suivre les progrès de l'ossification. Des bandes d'ossification apparaissent quelques jours après que le traitement a été institué. La trame cartilagineuse des os longs s'imprègne de calcaire ; de nombreux points d'ossification apparaissent progressivement. L'examen du sang montre un relèvement et un retour au taux normal du phosphore et du calcium sanguin.

Dans la pratique une amélioration sensible est obtenue en 12 à 15 jours et l'on peut compter sur une guérison complète du rachitisme dans un délai de un à trois mois selon l'âge de l'enfant. Evidemment plus tôt le rachitisme est attaqué, plus rapidement il sera enrayé. De même les déformations osseuses déjà acquises s'améliorent en général, mais sont toujours très longues à faire disparaître, lorsqu'elles disparaissent.

Au rachitisme il faut rattacher la maladie appelée ostéomalacie qui n'est que le rachitisme des adultes. Rare chez l'homme, il est plus fréquent chez la femme, notamment au cours de la grossesse. Dans cette maladie l'ergostérol irradié donne des résultats intéressants.

Les lésions dentaires ne sont pas toutes d'origine rachitique. Un grand nombre cependant représente un stade préparatoire en général du rachitisme. Par suite du mauvais développement du maxillaire les dents sont mal rangées. La couche d'émail n'est pas épaisse, la dentine peu dense et spongieuse. Ces mauvaises qualités de la dentition permettront l'infection microbienne facile que l'hygiène dentaire sera impuissante à enrayer. L'ergostérol irradié sera donc indiqué chez l'enfant ayant une tendance quel-

conque au rachitisme pour lui aider à former sa dentition. Son emploi à titre curatif est également indiqué.

b) Trouble du métabolisme phospho-calcique : L'ergostérol irradié élevant le taux du phosphore et du calcium dans le sang il a semblé intéressant de l'essayer dans tous les troubles du métabolisme phospho-calcique. Il a été employé avec succès dans certaines décalcifications : pré-tuberculose, rhumatismes articulaires de la ménopause, convalescence des maladies graves, grossesse, allaitement.

c) Tétanie : l'examen du sang d'un tétanique montre une forte hypocalcémie avec hypophosphaturie. L'idée d'essayer l'ergostérol irradié dans ce cas était donc très normale. Les résultats obtenus ont été très remarquables, et l'ergostérol irradié est actuellement un des principaux médicaments employés contre la tétanie.

d) Fractures : L'ergostérol irradié sera utile pour aider la consolidation des fractures ; et dans la pratique il hâte cette consolidation notamment chez les enfants et les vieillards.

Toxicité :

Certains accidents ont été signalés après l'emploi de l'ergostérol irradié, notamment des troubles rénaux. A la suite de ces accidents la tuberculose a été considérée comme une contre-indication. Mais cette contre-indication n'a pas résisté aux travaux de Tanret, de Lévaditi et de Li Yuan Po.

Il y a lieu de remarquer tout d'abord que ces accidents n'ont été signalés qu'après l'emploi du même produit de fabrication étrangère. Rhomer a rapporté n'avoir jamais eu d'accidents avec les préparations françaises, et nous n'en avons trouvé aucune trace dans la littérature médicale française.

D'autre part, quel est le médicament qui employé aussi inconsidérément n'amènerait pas des accidents ? On a signalé des phénomènes d'hypercalcification mais avec des doses 1.000 fois plus fortes que les doses thérapeutiques habituelles.

D'ailleurs ces accidents n'ont pu être reproduits expérimentalement, ou plus exactement ils ne l'ont été que partiellement. Avec un produit irradié pendant trente minutes Tanret et Simonnet n'ont pu obtenir les phénomènes toxiques sur la souris,

Ils ne les ont obtenus (deux souris sur cinq) qu'avec des produits irradiés pendant 6 heures. Holz et Windaus ont obtenu des effets toxiques avec des doses 10.000 à 100.000 fois plus fortes que les doses normales : perte d'appétit, perte de poids, lassitude. A l'autopsie on trouvait des dépôts calcaires dans divers organes.

Nous avons vu que l'ergostérine irradiée contenait, à côté de la vitamine D, d'autres produits. Certains sont susceptibles d'amener des processus d'hypercalcification. Holz a réussi, en 1934, à isoler et purifier un produit qu'il a désigné sous le nom de A. T. IO. Ce produit, absorbé par voie buccale, augmente fortement la calcémie. Il a été essayé avec succès dans la tétanie, ainsi que dans l'hémophilie. L'A. T. IO, dont l'emploi est mal connu, a amené des accidents et possède une certaine toxicité.

Contrôle de l'irradiation :

L'ergostérol est un produit bien connu chimiquement parlant. C'est un produit cristallisé que l'on peut obtenir pur. Sa constitution chimique est connue, celle de la vitamine D l'est également. Toutefois, nous avons vu que l'irradiation amenait la constitution d'autres corps dont certains étaient toxiques. D'où nécessité de conduire l'irradiation d'une façon rationnelle pour obtenir le maximum de vitamine D et le minimum de ces autres corps. D'où nécessité du contrôle du produit irradié.

a) Contrôle chimique : Il faut vérifier les caractères physiques $\alpha_D = 136^\circ$ à 138° , P. F. = 160° à 163° (et même 165° préconisé). D'autre part, avant irradiation, elle doit être précipitée entièrement par la digitonine. Après irradiation elle doit donner un trouble (irradiation non poussée trop loin).

b) Contrôle spectrophotométrique : Avant l'irradiation on constate une série de bandes dans l'ultra-violet au voisinage de $270-295 \mu$. Après l'irradiation, la disparition de ces bandes est complète.

c) Contrôle physiologique :

1° Epreuve préventive : Elle consiste à administrer pendant un certain nombre de jours (20 à 30) à de jeunes rats soumis à un régime rachitigène, une certaine quantité d'ergostérol irradié. Les signes du rachitisme peuvent être observés macroscopiquement par l'extraction des articulations chondro-costales qui se

montrent déformées ; ou mieux, par l'examen radiographique qui fournit une image très frappante par l'épaississement de la zone cartilagineuse. Ce dernier examen peut se pratiquer sur l'animal vivant. On observe principalement l'extrémité supérieure du tibia ou l'extrémité inférieure du fémur. Ces signes sont confirmés par l'examen histologique des épiphyses.

2° Epreuves curatives : Elles consistent à administrer une quantité convenable de la substance à étudier à des rats rendus rachitiques, pendant un certain nombre de jours (cinq jours). L'animal est sacrifié et on examine le degré de calcification obtenu dans les cartilages.

Unités :

La nécessité de l'appréciation quantitative de la teneur en vitamine D s'est imposée dès le début.

La première unité proposée a été celle de Lesné, ainsi définie : « La plus petite dose quotidienne de substance active qui, administrée pendant 21 jours à des rats soumis au régime rachitigène, les protège contre l'éclosion du rachitisme. »

Mais l'unité internationale de la vitamine D adoptée par la Société des nations en 1931 correspond à « 0.001 d'une solution d'ergostérol irradié au titre de 1/10.000 adopté comme étalon international. » « Une unité de vitamine D administrée pendant huit jours consécutifs à de jeunes rats rendus expérimentalement rachitiques, amène la constatation par la radiographie de la formation chez eux d'une large bande de calcification au niveau de l'extrémité proximale du tibia et de l'extrémité distale du cubitus. »

Doses :

Les doses usuelles sont de 1/2 mmgr à 1 mmgr d'ergostérol irradié par 24 heures et même plus ; soit approximativement en unité Lesné, de 2.000 à 6.000 unités ; et en unités internationales de 1.600 à 4.000 unités.

Action physiologique

L'ergot de seigle est un toxique classé par la législation française dans le tableau A, de même que l'ergotinine et les extraits d'ergot.

Ergotisme :

On ne semble pas avoir signalé d'empoisonnement criminel par l'ergot de seigle, si ce n'est à la colonie ; mais sa présence dans le seigle et par suite dans le pain a occasionné de nombreux et graves accidents qui constituent ce que l'on a appelé l'ergotisme. De véritables épidémies ont également été observées chez le bétail.

J.-A. Serinzi décrit ainsi l'épidémie de 1736 en Bohême : « La maladie débute par une sensation incommode au pied, sensation analogue à une sorte de titillation ou de fourmillement ; bientôt une vive cardialgie se déclare et les mains et la tête ne tardent pas à être affectées. En outre les doigts sont contractés avec tant de force que les articulations paraissent comme luxées et qu'il faut employer une grande vigueur pour les redresser... La bouche est remplie d'une écume presque sanguinolente ou jaune verdâtre ; souvent la langue est déchirée par la violence des convulsions, elle se tuméfie quelquefois au point d'intercepter la voix et de donner lieu à une abondante sécrétion de salive. Les malades font entendre des cris aigus et sont dévorés par un feu qui leur brûle les pieds et les mains. Ces symptômes sont suivis d'une faim canine et il est rare que les malades aient de l'aversion pour les aliments. Après les douleurs, la tête est pesante ; il survient des vertiges et les yeux se voilent d'un nuage tellement épais que certains sujets deviennent aveugles ou voient les objets doubles ; les facultés intellectuelles sont perverties ; la manie et la mélancolie se déclarent. Presque tous ceux qui ont éprouvé des accidents épileptiformes succombent, »

Il existe une autre forme de l'ergotisme : c'est la forme gangréneuse. « Le malade, dit Lemery, porte par tout le corps une manière de gangrène sèche, les membres se corrompent dans les

jointures, ils deviennent livides, noirs ; ils se détachent et tombent l'un après l'autre, puis enfin la personne meurt. »

Aux doses relativement faibles, l'ergot produit une sorte d'enivrement gai, voisin de l'ivresse que donne le vin.

Ainsi que nous l'avons vu par la description des auteurs anciens, les phénomènes observés chez l'homme sont de deux ordres : nerveux et gangréneux pour des doses élevées (10 à 15 gr par 24 heures ; on a trouvé dans certaines farines jusqu'à 20 % d'ergot ; 5 à 7 % sont plus fréquemment signalés). L'ingestion d'ergot donne lieu à des troubles gastriques, sécheresse de la gorge, gastralgies, vomissements, diarrhées. Puis viennent les accidents nerveux : vertige, obscuration de la vue, tintements d'oreille, céphalgie, anesthésie commençant par les doigts et les orteils pour envahir ensuite tout le corps. L'énergie musculaire est diminuée, puis surviennent des crises convulsives. Des accidents de tuméfaction et de gangrène peuvent les accompagner. La gangrène apparaît aux membres inférieurs, accompagnée de douleurs violentes. Les parties atteintes deviennent livides et noires et exhalent une odeur insupportable. Les membres se « détachent même dans les jointures à peu près comme si l'on quitte une jambe de bois » (Geoffroy).

Il semble que les accidents gangréneux prédominent dans les intoxications par l'ergot récent, les accidents nerveux convulsifs étant plus marqués avec l'ergot ancien.

L'ergot à doses élevées a une action sur le sang. Les hématies et les leucocytes sont plus ou moins altérés. Ces altérations expliquent en partie l'ergotinisme.

Etude de l'action physiologique sur les animaux :

Si l'on fait ingérer à des grenouilles une macération d'ergot, on constate le rétrécissement des artères sur la membrane interdigitale, la muqueuse linguinale et le mésentère.

Lorsqu'on pratique chez un lapin albinos la section du filet cervical du grand sympathique, il y a paralysie de la tunique musculaire des vaisseaux auriculaires, et il se produit, dans l'oreille correspondant à la section, des phénomènes de vasodilatation et de calorification. Si l'on injecte alors à l'animal de l'ergotine, il y a réduction du diamètre des vaisseaux, anémieation de l'oreille et abaissement de la température.

Chez une chienne gravide, l'injection d'ergotine détermine

d'énergiques contractions utérines. Il en est de même chez les différents animaux de ferme, et les intoxications dues à l'ergot de seigle ont permis autrefois d'observer des véritables épidémies d'avortement.

Chez le coq, l'ergot provoque la nécrose de la crête. Chez le chat et le chien on observe un ralentissement de la respiration provoqué par des secousses convulsives des muscles respiratoires.

Si l'on introduit dans un organe musculaire une solution d'ergotine, on observe de fortes contractions. Ces contractions peuvent être observées aussi bien sur un jabot (jabot de l'eledone muscata. De Varigny), que sur l'estomac, l'intestin, l'utérus (utérus de lapine), les urèthres, les sphincters, les artères. L'ergot agit sur les fibres lisses quelconques et non spécifiquement sur certaines d'entre elles.

Etude de l'action de chaque composant :

Dans la complexité de la composition de l'ergot de seigle, à quels éléments doivent se rapporter ces phénomènes ?

Les alcaloïdes spécifiques. — Les trois alcaloïdes : ergotinine, ergotamine, ergotoxine, ont des propriétés parallèles. Leur valeur a été beaucoup discutée mais il semble qu'ils ne diffèrent que par l'intensité de leur action. Le plus important serait l'ergotamine. L'ergotoxine serait plus active que l'ergotinine dont l'action a été le plus discutée. Leur action est la suivante :

a) Ils provoquent la cyanose et la gangrène de la crête du coq ;

b) Ils exercent une action vaso-constrictive et provoquent une élévation de la pression artérielle. Après injection préalable d'ergotoxine ou d'ergotamine chez le chat ou le chien, l'adrénaline provoque une chute de pression alors que son action habituelle se traduit par une élévation de celle-ci. C'est là une propriété curieuse qui se retrouve également avec l'action de l'adrénaline sur les contractions de l'utérus. Cette action se retrouve également avec l'yohimbine.

c) Ils provoquent les contractions de l'utérus ;

d) Ils provoquent les contractions de l'intestin.

Les nouveaux alcaloïdes. — Les alcaloïdes de l'ergot découverts récemment ont une grande activité sur l'utérus. C'est d'ail-

leurs cette propriété qui amena Moir à la découverte de l'ergométrine. Il avait observé qu'un extrait d'ergot administré par voie gastrique produisait au bout de quelques minutes de puissantes contractions de l'utérus. Or, l'ergotamine et l'ergotoxine n'agissent pas par voie gastrique. Moir en concluait qu'une substance autre devait agir, et c'est là le point de départ de sa découverte.

Les composés aminés. — Les composés aminés ont une action variable sur la pression artérielle, sur l'utérus, sur le système sympathique.

La tyramine augmente la pression artérielle, excite le système sympathique. D'après certains auteurs, elle aurait tendance à provoquer le relâchement des fibres utérines.

L'histamine est un poison musculaire. Il diminue la pression artérielle. C'est un constricteur énergique des fibres utérines. L'histamine exerce une action particulière sur la sécrétion des sucs digestifs. Cette propriété est d'ailleurs employée pour obtenir le suc gastrique destiné à l'analyse. L'histamine provoque aussi la sécrétion du suc intestinal.

La choline provoque la diminution de la pression artérielle. Cette action, mise en pratique depuis quelques années en thérapeutique, ne semble cependant pas donner une action aussi régulière que l'on aurait supposé.

Les autres amines ont une action moins importante, mais entrent certainement en jeu dans l'action complexe de l'ergot.

Matières minérales. — Les matières minérales semblent avoir une action également peu importante. Toutefois, l'action des sels de potasse sur le cœur et la circulation semble certaine.

Ergostérol. — L'ergostérol ne semble pas avoir une grande action. Il a été signalé dans le sang à côté du cholestérol proprement dit. Il semble cependant avoir une action antitoxique qui ne serait pas négligeable.

L'action de l'ergot est très complexe et mal définie. Il est certain que chaque élément doit jouer son rôle et qu'aucun ne doit être négligeable si minime soit-il.

Action physiologique de la drogue totale :

Essayer de synthétiser les données qui précèdent pour faire le

résumé des propriétés physiologiques de l'ergot n'est pas chose facile. Tous les auteurs sont arrivés à cette conclusion qu'il faut préférer en thérapeutique les préparations d'ergot et même l'ergot lui-même aux alcaloïdes et autres principes isolés. « Aucun des alcaloïdes retirés de l'ergot ne représente l'action totale de la drogue en nature » (Astier). L'action physiologique de l'ergot « est fort différente de celle de ses principes actifs pris isolément et bien plus avantageuse au point de vue des résultats » (Brissement). En effet, les différents éléments ont chacun leur action propre, qui se complète souvent, s'oppose quelquefois, le tout formant une synthèse complexe.

Action sur la peau. — L'action que l'ergot exerce sur la peau paraît peu irritante. Par contre sur les tissus dénudés elle est astringente. La substance cause d'abord une impression de chaleur, puis d'engourdissement. Elle arrête assez rapidement les hémorragies capillaires, non par formation d'un caillot comme l'on a cru pendant longtemps, mais par action sur les fibres.

Les muqueuses sont très sensibles à l'ergot.

Action sur la circulation sanguine. — Par ingestion, l'absorption se fait en 10 à 20 minutes. Toutefois, au préalable, l'absorption est partielle. En injection hypodermique l'action est plus rapide et se fait en quelques minutes. Lorsque les effets d'une première dose se sont éteints, la seconde dose a une rapidité d'action beaucoup plus grande. L'élimination est mal connue.

L'ergot de seigle fait tomber la pression sanguine, action bientôt suivie d'une hypertension. Cette action est due tant à l'action constrictive sur les vaisseaux qu'à l'action directe sur le cœur. Les battements du cœur deviennent plus lents, plus faibles, mais cependant restent réguliers.

L'action vaso-constrictive est certaine : contraction des vaisseaux du fond de l'œil, de l'utérus.

L'ergot agit directement sur le sang par altération des hématies, et quelque peu des leucocytes. Cette action certaine aux doses toxiques semble faible et même nulle aux doses thérapeutiques.

Action sur l'appareil respiratoire. — Au point de vue respiratoire et pour des doses élevées d'ergot on observe un ralentissement de la respiration.

Action sur les appareils sécréteurs. — L'action de l'ergot sur les

divers appareils sécréteurs peut être rattachée à ses propriétés vaso-constrictives. Sur le rein l'action n'est pas très apparente, parce qu'elle est contrebalancée par l'élévation de la pression sanguine. Cette action peut même aller jusqu'à un accroissement de la diurèse, ce qui explique l'emploi comme diurétique de l'ergot, emploi actuellement abandonné.

Action sur l'utérus. — Les propriétés utérines de l'ergot sont peut-être celles qui ont attiré le plus l'attention des chercheurs. Pour cette étude il faut envisager séparément le cas de l'utérus vide normal et celui de l'utérus hypertrophié. En effet, la structure de la tunique moyenne musculaire de la matrice diffère suivant que l'organe est dans un état de vacuité ou à l'état gravis. Pendant les six premiers mois de la grossesse il se forme de nouvelles fibres musculaires. Le nombre de ces fibres s'accroît et elles augmentent de volume, deviennent dix fois plus longues, six fois plus larges, perdent leur coloration blanc grisâtre pour devenir rouge foncé. Des modifications analogues mais moins importantes se produisent sous l'influence d'un corps fibreux, d'un polype, etc...

A l'état de vacuité, l'utérus est contractile. Dans cet état les effets de l'ergot se traduisent par des douleurs locales et même par l'arrêt du flux menstruel.

Les contractions ergotiques sont plus marquées sur l'utérus hypertrophié. En effet, elles sont proportionnées au développement de l'appareil musculaire.

Les contractions apparaissent 15 à 20 minutes après l'ingestion et durent une heure en moyenne, en s'affaiblissant au bout d'une demi-heure. Ce ne sont pas des contractions physiologiques suivies d'un temps de repos, mais une contraction prolongée et continue. Par intervalles, cet état peut bien être renforcé par les contractions utérines normales, mais il ne cesse plus. Ces contractions sont souvent d'une énergie très violente. Par suite, si elles s'exercent sur le fœtus avant qu'il y ait dilatation suffisante du col, on comprend que celui-ci puisse en souffrir et périr par compression et asphyxie.

L'ergot semble provoquer l'avortement. Ce phénomène est discuté. Certains auteurs prétendent comme nécessaire une action naturelle préalable ou postérieure. Toutefois, l'avortement est indiscutable chez les animaux nourris de farine ergotée. Dans

certaines colonies cette substance est considérée comme abortive et employée par les indigènes comme telle. Toutefois, la vérité ne semble pas là encore dans une opinion trop absolue. Des conditions particulières ont une grosse importance : forme du bassin, âge de la grossesse, vitalité du fœtus, etc. Plus la grossesse sera avancée, plus le tissu musculaire sera développé, plus l'avortement sera probable.

Action sur l'appareil digestif. — L'action physiologique de l'ergot sur l'appareil digestif est divers suivant les circonstances. La raison en est la diversité des composants et par suite des mécanismes par lesquels la drogue produit ses effets. On observe selon les cas : la sécheresse de la bouche, la soif, la constipation ou la diarrhée, de la gastralgie, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements. Aux doses faibles, l'action irritante sur les muqueuses est réduite. L'action principale est l'excitation de la contractibilité musculaire et plusieurs des symptômes de l'ergotisme n'en sont que les conséquences.

Action sur le système nerveux. — Si la dose est faible, il ne se produit aucun phénomène nerveux appréciable. Toutefois, l'action est la même que pour les doses fortes mais à un degré moins élevé. L'ergot diminue l'excitabilité des nerfs périphériques, diminue les actions réflexes, abolit les mouvements volontaires. Par contre il excite la moelle, augmente l'excitabilité des nerfs centrifuges. L'on sait, d'autre part, que dans l'intoxication la mort survient au milieu de convulsions.

Action principale sur les fibres lisses. — En résumé l'ergot semble agir directement sur les fibres lisses. L'action sur les différents systèmes n'en est que les diverses manifestations.

Les expériences sur les animaux montrent cette action directe. Toutefois, cette opinion est discutée. Est-il possible, en effet, d'innervier complètement une certaine région ? L'action serait plutôt en réalité à la fois sur le système nerveux et sur les fibres lisses. Mais n'est-ce pas là une conclusion normale pour un mélange aussi complexe de substances actives que l'ergot ?

Essais

L'ergot de seigle, comme tous les produits naturels, a une action variable selon les échantillons que l'on emploie. Comme c'est un produit très actif, il est nécessaire d'en vérifier les qualités thérapeutiques.

Le Codex français ne comporte que des méthodes d'identification des préparations d'ergot, mais aucune méthode de dosage de leur activité. Par contre, certains Codex étrangers, notamment le Codex des Etats-Unis, le Codex allemand, le Codex suisse ont adopté des méthodes soit physiques, soit chimiques.

De très nombreuses méthodes ont été proposées pour apprécier la valeur d'un ergot de seigle ou des préparations galéniques. Les unes, chimiques, sont fondées sur des réactions colorées et ne peuvent, en général, être retenues que comme réactions d'identité. Certains auteurs ont proposé des dosages d'alcaloïdes, mais nous avons vu que les alcaloïdes étaient loin d'expliquer entièrement l'action de l'ergot, et encore plus de ses préparations. Enfin il faut faire, bien qu'approximatifs, une large part aux essais physiologiques.

Réactions d'identité :

Le Codex français prescrit de dissoudre l'extrait dans l'eau « acidulée par l'acide chlorhydrique : la solution précipite par l'iodomercurate en solution neutre » (même réaction directement sur l'extrait fluide).

Tanret a proposé la réaction suivante : la solution éthérée, qui contient la presque totalité des alcaloïdes, est additionnée de 2 cc d'acide sulfurique à 50 % et d'une goutte d'acide nitrique à 20 %. Il apparaît une coloration jaune-rouge qui passe rapidement au violet et au bleu et qu'une addition d'eau ne fait pas disparaître.

Dulière évapore à sec 2 cc d'extrait mêlé de chaux et de talc. Il reprend par l'éther, évapore et traite le résidu par l'acide acétique glacial. Par addition ménagée de perchlorure de fer on observe une coloration bleue violacée,

Une autre méthode est la suivante : on dissout l'extrait dans un peu d'eau, on alcalinise et on agite avec de l'éther. On évapore et on reprend par l'acide sulfurique à 50 %. On ajoute une goutte de perchlorure de fer au 1/50°. Il apparaît une coloration lilas violacée. En opérant sur des quantités connues on aura une approximation de la richesse du produit en ergotinine.

Gérard dissout deux grammes d'extrait dans de l'eau distillée, ajoute un peu de carbonate de potasse, agite avec de l'éther, décante cet éther, additionne d'acide sulfurique au 1/8° et obtient la coloration rouge, puis violette, puis bleue.

En toxicologie on pourra extraire par la méthode de Stass en évitant le contact de l'air. On effectuera ensuite les différentes méthodes d'identification. La matière colorante rouge, extraite de l'ergot, est caractérisée par un spectre d'absorption qu'on peut retrouver encore dans les produits d'extraction des viscères après quinze jours d'inhumation.

Mais c'est l'ergot de seigle qu'on a le plus souvent à caractériser en nature, soit pur, soit mélangé à de la farine qui a servi à faire un pain dont la consommation a occasionné de l'ergotisme. On recherchera :

1° Par la potasse : l'ergot laisse dégager une odeur de triméthylamine. Cependant il faut qu'une farine en renferme au moins 1 % pour que l'odeur en soit perceptible.

2° L'examen microscopique recèlera des points violacés dans la farine incriminée.

3° La farine est additionnée de quelques cristaux d'acide oxalique, puis d'éther et chauffée. Une coloration rouge de l'éther indique la présence de l'ergot.

4° Dix grammes de farine sont traités par 300 gr d'alcool bouillant ; on laisse déposer, on décante l'alcool ; on épuise à nouveau. Le résidu ainsi dépouillé de matières grasses on l'agite avec dix grammes d'alcool à 90°, on ajoute 10 à 20 gouttes d'acide sulfurique au 1/5°. Le liquide se colore en rouge plus ou moins foncé selon la quantité d'ergot.

5° Le formulaire militaire traite dix grammes de farine par 20 cc d'éther additionné de dix gouttes d'une solution saturée de bicarbonate de soude. On agite vigoureusement. L'apparition d'une coloration violette indique la présence d'ergot. La réaction est sensible à 0,01 pour 100.

Dosages d'alcaloïdes :

Le dosage de l'ergotinine peut s'effectuer par précipitation de la solution d'extrait d'ergot à l'état de picrate d'ergotinine. On épuise l'ergot avec de l'eau acidulée par de l'acide chlorhydrique. On précipite les alcaloïdes par addition d'acide picrique. Le précipité se fixe sur les parois du récipient. On décompose le picrate par l'ammoniaque en présence d'éther. On laisse évaporer la solution étherée et on pèse le résidu qui est de l'ergotinine ; ou plus exactement de l'ergotinine contenant comme impuretés d'autres alcaloïdes.

Keller opère sur de l'ergot dégraissé. Il l'additionne d'eau et de magnésie et agite avec de l'éther. On reprend l'éther par de l'acide chlorhydrique dilué, on déplace à nouveau les alcaloïdes par l'ammoniaque. On les dissout dans l'éther, et par évaporation on obtient un résidu que l'on pèse. La pharmacopée allemande adopte sensiblement ce dosage, mais termine par un dosage volumétrique en présence de méthylorange comme indicateur.

Goris et Liot utilisent, pour le dosage des extraits, la précipitation de l'ergotinine et des alcaloïdes spécifiques à l'état de silicotungstates. Les alcaloïdes sont extraits par le mélange éthéro-chloroformique en présence d'un alcali. On précipite ensuite en solution acide par l'acide silicotungstique, et l'on calcine le précipité. Il faut d'abord, au moyen d'ergotinine pure, doser des solutions titrées de façon à établir la proportion d'alcaloïdes par rapport au résidu de la calcination du silicotungstate. Les auteurs admettent que la formule du silicotungstate d'ergotinine est : 24 Tu O^3 , 2 Si O^2 , $n \text{ H}^2 \text{ O} + 7$ molécules d'alcaloïdes. On trouve ainsi pour coefficient de résidu $\text{Si O}^2 \text{ Tu O}^3$ en base la valeur de 0.749. Les auteurs ont trouvé 0.730 à 0.739. Ils ont établi la technique du dosage dans un extrait inerte (chiendent) et ont constaté que leur méthode donnait des résultats satisfaisants.

Wood et Hoper dosent la matière résineuse soluble dans la benzine, mais ce dosage ne s'adresse pas aux alcaloïdes.

Les différents auteurs reconnaissent d'ailleurs l'imperfection de toutes ces réactions et de tous ces dosages. Doit-on d'ailleurs espérer trouver une méthode d'essai chimique convenable ? L'activité de l'ergot et de ses préparations est due à l'ensemble de ses composants chimiques trop différents. Aux alcaloïdes, aux bases aminées, aux résines ne conviennent pas les mêmes solvants, de

sorte qu'un dosage ne porte que sur un groupe et ne donne qu'une valeur relative. Ces raisons, reconnues par tous comme très réelles, n'empêchent pas cependant de voir apparaître continuellement dans la littérature de nouvelles méthodes chimiques. Il est cependant nécessaire, pour exprimer l'activité physiologique totale de l'ergot, de s'adresser aux méthodes physiologiques.

Essai colorimétrique :

Cette méthode, qui sera vraisemblablement adoptée par la prochaine pharmacopée anglaise, est due à l'Américain Smith. Cinq grammes de poudre d'ergot sont dégraissés par lixiviation par l'éther de pétrole à 50°. Puis la poudre est agitée avec 10 cc d'éther et un lait de 0 gr 50 de magnésie dans 20 cc d'eau. On ajoute ensuite 1 gr 50 de gomme adragante et on agite à nouveau. On filtre et recueille 50 cm³ qui correspondent à 2 gr 50 d'ergot. On introduit ce liquide dans une ampoule à décantation et on agite avec 10 cc d'une solution à 1 % d'acide tartrique. On soutire la liqueur acide et on recommence trois autres fois cette opération. L'éther est chassé par la chaleur et la liqueur acide est versée dans un ballon de 50 cc. On complète avec les eaux de lavage de la capsule et de l'eau distillée.

Pour le dosage colorimétrique il faut préparer les deux solutions suivantes :

a) Solution de 0 gr 25 de paradiméthylaminobenzaldéhyde dans 100 cc d'acide sulfurique concentré ;

b) Une solution de 0 gr 006 d'éthanesulfonate d'ergotoxine pour 100 cc de solution à 1 % d'acide tartrique. Cette solution doit être préparée extemporanément.

On effectue l'essai de la façon suivante :

1° On verse dans un tube à essai 2 cc de la solution d'alcaloïdes et 1 cc de solution *a* en refroidissant ;

2° On verse dans un tube à essai de même diamètre 2 cc de solution *b* et 1 cc de solution *a*.

Ces tubes à essai sont exposés à une brillante lumière jusqu'à obtention dans le premier tube d'une coloration bleu-violet stable qui est obtenue en un temps variable (2 heures à 2 jours). On com-

pare les deux colorations obtenues et trois cas peuvent se présenter :

1° La coloration du premier tube est plus intense que celle du deuxième ;

2° Inversement la coloration du deuxième est plus intense que celle du premier ;

3° Les deux colorations ont la même intensité.

Dans le dernier cas, le pourcentage d'ergotoxine sera donné par la formule : $P = 0.0056 \times 20$. Dans les deux premiers cas, il faudra ramener à l'aide d'eau le liquide le plus foncé à celui de la teinte la moins foncée. Le pourcentage sera obtenu dans le premier cas par la formule

$$P = \frac{n \times 0.0056 \times 20}{3}$$

Dans le deuxième cas par la formule

$$P = \frac{3 \times 0.0056 \times 20}{n}$$

(n étant le volume totale du liquide coloré de l'essai).

Au lieu de diluer les liquides, on peut également employer un colorimètre.

Un point important à observer est d'employer de l'éther exempt de peroxyde car les teintes obtenues pâliraient rapidement.

Le procédé peut être appliqué aux extraits. Pour l'extrait fluide le début de l'opération subit quelques variantes : 5 grammes d'extrait fluide sont agités avec 50 cc d'eau en milieu ammoniacal. On fait quatre extractions avec 40, 25, 20, 15 cc d'éther. Les liqueurs éthérées réunies sont lavées à l'eau ammoniacale. Puis on agite avec la solution tartrique et l'on termine comme pour la poudre.

Le résultat obtenu est supérieur à ceux obtenus par les essais physiologiques. En effet, l'action physiologique de l'ergotinine est inférieure à celle de l'ergotoxine. Par contre, la réaction colorée est la même. Les auteurs anglais admettent 60 à 70 % d'ergotoxine dans les alcaloïdes totaux,

Essais physiologiques :

Les méthodes biologiques sont basées sur les différentes propriétés physiologiques de l'ergot. Les propriétés auxquelles on s'adresse sont les suivantes : action sur l'utérus, action nécrotique sur la crête du coq, effet sur la pression artérielle.

Il n'existe pas d'étalon international. On peut utiliser soit le phosphate d'ergotinine comme la pharmacopée des Etats-Unis, soit le tartrate d'ergotamine. Il faut évidemment employer des produits aussi purs que possible, et séchés préalablement à l'étuve dans le vide. On fait une solution aqueuse au 1/100° que l'on dilue selon les besoins.

Essai sur le coq. — Cette méthode due à Edmunds et Hale est le test officiel aux Etats-Unis. Sous l'influence de l'ergot on constate une nécrose de la crête du coq. La méthode d'essai consiste à déterminer la dose minimum d'ergot qui, en injection intramusculaire, provoque le même degré de nécrose que celui qui est produit par la dose minimum d'étalon injecté d'une façon identique.

L'effet obtenu sur la crête du coq est variable selon la dose d'extrait que l'on a injectée. Avec de petites doses on observe seulement de la pâleur. Avec les doses fortes on obtient la nécrose de la crête. Les auteurs utilisent pour leur dosage deux coqs de même race, de même âge, de même poids. A l'un on injecte cinq milligrammes d'ergotinine, et à l'autre une certaine dose de la préparation à examiner. Les injections sont renouvelées tous les trois jours. On fait varier les doses jusqu'à ce que les résultats observés sur les deux crêtes soient semblables. L'essai est effectué sur un certain nombre de paires de coq.

Cette méthode nécessite un grand nombre d'animaux. D'autre part, elle semble titrer non seulement les alcaloïdes, mais également les bases aminées.

Détermination des propriétés hypertensives. — Certains auteurs (Pittenberger et Vanderklud) mesurent directement l'augmentation de la pression artérielle provoquée par injection intra-veineuse d'ergot. D'autres (Barges et Dale) se servent de l'action différente de l'adrénaline sur la pression sanguine avant et après injection d'ergot.

Variation du volume du rein. — Une méthode basée sur les va

riations du volume du rein a été proposée, mais semble peu précise.

Détermination de l'action vaso-constrictive. — Cette méthode opère sur une préparation de grenouilles de Laewen-Trendelenberg. Elle consiste à chercher la plus petite dose d'ergot qui supprime l'action vaso-constrictive de l'adrénaline. La sensibilité de cette méthode ne semble pas très grande.

Action sur les fibres lisses de l'utérus et de l'intestin. — Les meilleures méthodes sont basées sur l'action de l'ergot sur les fibres lisses de l'utérus. Ce sont les méthodes recommandées par les conférences internationales.

Dans le même ordre d'idées il faut citer les essais sur l'intestin de cobaye ou de lapin (déterminer la dose d'ergot qui diminue l'inhibition intestinale provoquée par l'adrénaline sur l'intestin isolé ; puis comparaison avec une dose de l'étalon). Mais cette méthode ne semble donner qu'une approximation de 30 %, et est difficilement utilisée pour des préparations galéniques.

a) *Essai sur l'utérus in situ de mammifères.* — L'animal utilisé le plus souvent est le chat. On immerge l'animal dans un bain de sérum physiologique maintenu à 33°. On incise la paroi abdominale de l'animal depuis le diaphragme jusqu'à la symphyse et on immerge totalement les intestins. On libère l'utérus, puis on attache l'une des cornes utérines aux leviers d'un appareil enregistreur et on fait varier le contre-poids selon la sensibilité de l'organe. On fait une injection intraveineuse d'une certaine quantité de l'étalon et on enregistre les mouvements utérins qui en résultent. On fait successivement des injections avec l'étalon et avec la préparation à examiner à des concentrations diverses. Cette technique élimine l'action des sels de potassium. La mesure est difficile et le même animal ne peut servir à effectuer qu'un seul essai.

b) *Essai sur l'utérus isolé de lapine.* — La technique de Broom et Clark est basée sur l'action des alcaloïdes de l'ergot sur le système nerveux sympathique qu'ils paralysent. L'action ultérieure de l'adrénaline sur l'utérus isolé en est fortement diminuée.

L'appareil employé est celui décrit par Peneau et Simonnet. L'appareil du laboratoire de pharmacologie de la faculté de médecine de Paris est construit sur ce principe. Cet appareil se com-

pose d'un thermostat chauffé au gaz et muni d'un régulateur. Dans ce thermostat plongent deux éprouvettes jaugées dont la capacité est de 75 à 90 centimètres cubes (Faculté de Paris), au moins 100 centimètres cubes (Conférences internationales). Ces éprouvettes sont remplies d'une solution de Tyrode (solution contenant du glucose, des chlorures de sodium, potassium, magnésium et du bicarbonate de soude). Un dispositif permet de renouveler la solution qui est oxygénée par le passage d'un courant d'oxygène. Les éprouvettes sont destinées à recevoir les cornes utérines qui sont fixées à une extrémité à un tube de verre effilé et recourbé. La résultante des mouvements est transmise par un fil de soie à un levier très léger. Les mouvements ainsi amplifiés 4 à 5 fois sont enregistrés sur un cylindre.

Les lapines destinées aux épreuves doivent peser environ deux kilogrammes et ne doivent être ni dans l'état gravide, ni à l'époque du rut. Une fois l'animal sacrifié, l'utérus est prélevé et placé entre deux morceaux de coton imbibés de liquide de Tyrode. On prélève sur l'utérus des morceaux d'environ un centimètre que l'on sépare par section longitudinale en deux morceaux qui sont placés dans les deux éprouvettes. On équilibre les leviers de telle façon que les deux morceaux se relâchent d'une manière semblable. On ajoute à chaque bain deux centigrammes d'adrénaline. La contraction du muscle utérin dure de deux à trois minutes. On remplace alors le liquide par du liquide de Tyrode. La contraction des deux morceaux doit avoir la même amplitude, sinon il est indispensable d'équilibrer les leviers par addition ou diminution de la dose d'adrénaline. Lorsque la régularité a été obtenue on ajoute au même moment dans une éprouvette du phosphate d'ergotamine, et dans l'autre la solution à examiner ; puis on ajoute sans rincer la même dose d'adrénaline que précédemment.

Si la diminution de la contraction produite par l'adrénaline est la même, et dure le même temps, on se trouve en présence de deux mêmes quantités d'alcaloïdes. Si, au contraire, la diminution est moins ou plus élevée, on peut en déduire que la quantité d'alcaloïdes dans le produit à essayer est plus ou moins importante que l'étalon. Les expériences sont recommencées jusqu'à ce que l'on obtienne des réductions de l'amplitude égales ou très voisines. On peut alors en déduire l'activité de l'ergot en fonction de l'étalon choisi.

Malgré la délicatesse de cette méthode et son imprécision relative (Broom et Clarck admettent une erreur qui peut atteindre 30 % ; cependant on peut admettre dans la pratique une approximation de 20 %), elle s'impose pour l'essai de l'ergot. Cette nécessité est due à ce que l'action de l'ergot et de ses préparations est la résultante de l'action individuelle de ses constituants. Comme excitant de l'utérus l'histamine ajoute son action à celle des alcaloïdes, la tyranine au contraire la diminue. Sur la pression artérielle la tyranine agit comme hypertenseur, la choline et l'histamine comme hypotenseur.

En somme le mieux serait d'effectuer les deux genres d'essais : chimiques et biologiques. L'un, plus précis mais incomplet, donne avec l'autre, plus complet mais plus imprécis, une meilleure connaissance de la drogue à essayer.

Préparations galéniques et magistrales

Il n'y a au Codex français que trois préparations galéniques d'ergot de seigle : la poudre, l'extrait mou, l'extrait fluide. Dans la pratique l'ergot n'est plus guère employé autrement.

Poudre d'ergot de seigle (Codex, page 227).

Elle doit être préparée avec de l'ergot de l'année conservé sec. Elle s'obtient assez difficilement car la drogue s'écrase. On peut cependant la préparer par pulvérisation au mortier de fer, ou plus facilement au moulin. On passe au tamis n° 9. On ne doit la préparer qu'au moment du besoin.

La poudre d'ergot de seigle est de couleur gris foncé, irrégulière. Son odeur est celle de la drogue : forte, nauséuse, désagréable. Sa saveur est faible, légèrement amère et laissant une âcreté persistante à l'arrière-bouche. Au microscope elle se montre formée de filaments dont certains renferment des globules gras et des granulations protéiques.

Les modes de conservation proposés sont les mêmes que pour la drogue. Ils s'avèrent encore moins efficaces. Le mieux est la préparation au moment du besoin. Les principes actifs sont les principes totaux de l'ergot.

Extrait mou d'ergot de seigle (Codex, page 266).

L'extrait mou d'ergot de seigle est appelé fréquemment ergotine.

Le Codex le prépare par lixiviation. Un kilogramme d'ergot est broyé au mortier, puis introduit dans un percolateur avec 200 gr d'eau distillée. On laisse en contact pendant douze heures, puis on décante. On recommence l'opération avec 1.000 grammes d'eau. Puis on évapore ces liquides aqueux jusqu'à réduction à 500 gr, et, après refroidissement, on reprend par 500 gr d'alcool à 95°. On agite et on laisse séparer 24 heures cette liqueur dont le titre est voisin de 60°. On évapore à consistance d'extrait mou. Le rendement est de 10 %.

Cette formule du Codex donne un résultat sensiblement identique à celui de la conférence de Bruxelles qui avait établi un extrait aqueux repris par l'alcool à 60°. L'addition d'alcool provoque la précipitation des matières albuminoïdes dissoutes et d'une partie des phosphates. Le Codex de 1884 obtenait la désalbumination par chauffage des liqueurs et filtration.

L'extrait mou d'ergot est un extrait brun rougeâtre à odeur de viande rôtie. Il est soluble dans l'eau et cette solution est acide.

La solution acidulée par l'acide chlorhydrique précipite par l'iodomercurate de potassium. Chauffée avec quelques gouttes de solution alcaline elle donne des vapeurs qui bleuissent le papier de tournesol et répandent une odeur de triméthylamine. Cet extrait donne d'ailleurs les réactions générales de la drogue.

Il ne renferme que des traces d'alcaloïdes spécifiques. D'une part ils sont très peu solubles dans l'eau, d'autre part ils sont altérés par la chaleur. D'après Goris et Liot cet extrait n'en renfermerait que 1 %. L'activité serait due presque uniquement aux principes aminés et aux sels de potassium.

Extrait fluide d'ergot de seigle (Codex page 267).

L'extrait fluide d'ergot de seigle est également préparé par lixiviation. Un kilog de poudre d'ergot est introduit dans un percolateur avec 2.000 gr d'eau distillée acidulée par l'acide tartrique. On laisse en contact 12 heures et on achève l'épuisement avec 3.000 gr d'eau. On évapore le liquide au bain marie jusqu'à réduction à 500 gr et après refroidissement on ajoute 2 grammes de carbonate de chaux et 500 gr d'alcool à 95°. Après repos de 24 heures et filtration on évapore l'alcool à basse température. On ajoute alors 150 gr d'eau distillée de laurier-cerise, une quantité d'eau pour obtenir 1.000 gr d'extrait, puis 1 gr 50 d'acide salicylique.

L'addition d'acide tartrique facilite la dissolution des alcaloïdes. Le carbonate de chaux est destiné à neutraliser l'acide tartrique, et l'acide salicylique en facilite la conservation. L'eau de laurier-cerise rend les injections de ce produit moins douloureuses. Aussi pour cet emploi l'extrait ne doit contenir ni alcool, ni glycérine, et être aussi peu acide que possible.

L'extrait fluide d'ergot de seigle est un liquide brun foncé épais. Mélangé avec de l'eau il donne une liqueur limpide. Il

donne en milieu acide par l'acide chlorhydrique le précipité par l'iodomercurate de potassium.

Cet extrait est plus riche en alcaloïdes que l'extrait mou. Cependant le pourcentage d'alcaloïdes est encore infime dans cette préparation. Comme pour l'extrait mou ce sont surtout les principes aminés qui agissent.

Préparations diverses d'ergot de seigle :

Il n'y a pas d'autres préparations d'ergot de seigle au Codex. Il ne rentre en nature ou en extrait dans aucune des préparations diverses : pommade, pilules, potions, etc.

Dans la pratique on ne trouve également que des extraits. Les extraits des pharmacopées étrangères ou spécialisées diffèrent quelque peu de ceux du Codex par leur mode de préparation. Le Codex belge et le Codex suisse obtiennent une plus grande proportion d'alcaloïdes en effectuant l'épuisement par l'acide chlorhydrique dilué. Certains extraits spécialisés sont obtenus avec des ergots dégraissés par l'éther, l'éther de pétrole, le sulfure de carbone selon les fabricants. Certains sont préparés par lixiviation par l'alcool, ou par des liqueurs acides plus concentrées que celle du Codex. Shaerger préconisait en 1905, sous le nom de Secormine ou Ergotine Keller, un extrait correspondant à quatre fois son poids de drogue.

Tous ces extraits diffèrent peu de ceux du Codex. Ils contiennent une dose plus ou moins élevée d'alcaloïdes selon les préparations, un peu supérieure au produit officinal en général. Ces différents extraits si nombreux et au fond si voisins montrent que l'on n'est pas arrivé à la préparation d'un extrait parfait. Et d'ailleurs, avec des échantillons si différents et des alcaloïdes si délicats, cela est-il possible ? Nombreux ont pourtant été les travaux à ce sujet. Ces travaux portent sur quatre points :

- 1° Le liquide d'épuisement à employer ;
- 2° La quantité de colature à recueillir ;
- 3° La température où l'on doit effectuer la concentration ;
- 4° La perte d'alcaloïdes selon les différents procédés.

Les conclusions de ces travaux sont les suivantes :

1° les meilleurs extraits sont obtenus par l'alcool acidifié par l'acide tartrique ou chlorhydrique. Mais à ce moment les phos-

phates acides naturels de l'ergot agissent comme tampon et il est indispensable d'obtenir un Ph inférieur à 5,5 ;

2° La quantité de colature à recueillir la plus favorable est de six volumes pour une partie de la drogue ;

3° L'évaporation doit s'effectuer dans le vide et à très basse température ;

4° La perte d'alcaloïdes est d'au moins 50 %.

Signalons avant de terminer ce chapitre les différentes formes proposées qui n'ont plus guère qu'un intérêt historique.

L'infusion et la décoction : se préparait à 1 à 3 % selon les auteurs. La posologie était extrêmement variable, ce qui est expliqué par le peu de résultats obtenu avec cette préparation.

La teinture : on trouve des formules très diverses ; au 2/5° par macération dans l'alcool à 22° ; au 1/5° par macération dans l'alcool à 60° ; au 1/10° par macération dans l'alcool à 70°, et même des formules de teinture éthérée.

Sirop : le sirop se préparait soit par décoction, soit avec la teinture, soit par macération dans le vin blanc.

Lavement : le lavement a été en honneur pendant une période. Il se préparait avec du son, et servait à combattre l'atonie de l'intestin.

Suppositoires : les suppositoires ont été usités quelquefois contre les hémorroïdes.

Emploi thérapeutique

L'ergot de seigle a été préconisé dans un très grand nombre de cas pathologiques. L'usage en a fait abandonner beaucoup. C'est cependant un médicament précieux dans certains cas.

L'ergot de seigle dans les hémorragies :

C'est là un de ses premiers usages, et certainement le moins discuté à l'heure actuelle bien que des médicaments nouveaux soient venus lui enlever une certaine importance pratique.

L'ergot ne coagule pas le sang. Par le rétrécissement qu'il provoque du calibre des vaisseaux il permet au caillot de se constituer et ce caillot fait l'hémostase. L'ergot s'est montré inconstant parfois dans cet usage. Cela se comprend : si pour une raison quelconque le caillot ne se forme pas, l'hémorragie persistera et arrivera même à redoubler (phase hypertensive de l'action de l'ergot).

Pour son mode d'action, il faut envisager également la position de l'hémorragie. L'importance des fibres lisses, ainsi que leur disposition à l'endroit atteint, auront la plus grande importance. Lorsque dans un organe les fibres lisses font défaut, ou bien lorsqu'elles sont parallèles aux vaisseaux, l'hémostase sera mal assurée. Au contraire, lorsque les fibres lisses seront importantes et entreront en jeu d'une façon efficace, l'hémostase sera bien assurée.

Toutefois, on constate l'action de l'ergot dans des organes dépourvus de fibres lisses. Il faut écarter d'abord les cas où l'hémostase est obtenue indirectement par l'action d'un autre organe. Quelquefois l'origine exacte de l'hémorragie est difficile à déterminer (hémorragie pulmonaire ou bronchique). Des effets secondaires de l'ergot viennent ensuite jouer comme l'abaissement de la tension artérielle. Enfin, lorsque le malade est lui-même un hypotendu, l'action secondaire d'hypertension se fera moins ressentir.

En résumé si l'ergot se montre quelquefois infidèle dans les hémorragies diverses il ne faut cependant pas l'abandonner. Il agira seul dans de nombreux cas, et dans les autres il sera un excellent

adjuvant. Une seule contre-indication nette et importante : les hémoptysies. C'est là une contre-indication de tous les agents hypertenseurs car l'augmentation de la pression sanguine présente trop d'inconvénients. De même, il n'est pas indiqué dans le traitement des hématomés, des épistaxis, des hémorragies hémorroidaires, des hémorragies cérébrales.

L'ergot de seigle en obstétrique :

C'est là son tout premier usage et l'histoire de l'ergot nous montre son large emploi surtout aux 18^e et 19^e siècles pour aider ou provoquer l'accouchement. Ainsi que nous l'avons vu, cet usage amène de nombreux accidents, et, à l'heure actuelle, tous les médecins sont d'accord pour n'employer l'ergot que lorsque l'utérus est vide de son contenu. Son emploi avant ce stade risque d'amener une rupture utérine, une rétention des annexes et des caillots, de l'infection puerpérale. L'enfant soumis à des contractions permanentes risque également divers accidents qui peuvent entraîner la mort par compression dans certains cas. L'ergot sera utile dans les hémorragies puerpérales post partum. L'utérus complètement vide est un organe formé de fibres lisses, et par suite l'action sera efficace.

L'ergot de seigle en dermatologie :

Son action vaso-constrictive le fait employer dans certaines dermatoses lorsqu'il y a état congestif de la peau. Il pourra être employé chez les malades atteints de couperose, mais son action hypertensive en limitera fortement l'emploi. Il a été préconisé comme antiputride et dans divers autres cas, mais tous ces usages ne se sont pas maintenus dans la pratique.

Emplois divers :

Les propriétés toniques des tissus musculaires le feront employer dans certains cas particuliers : bronchites, incontinence d'urine, prolapsus du rectum, spermatorrée, sueurs profuses des tuberculeux et de la ménopause, la constipation par atonie intestinale. Ces emplois sont peu fréquents, d'autres médicaments se montrant soit plus actifs, soit d'un usage plus pratique.

Incompatibilités et doses

L'ergot de seigle est actuellement prescrit sous ses trois formes officinales : poudre, extrait mou, extrait fluide.

La poudre d'ergot se prescrit à la dose de 0 gr 50 à 4 grammes en cachets surtout, ou en pilules ou paquets. Comme hémostatique on le donne généralement par prises de 0.10 à 0.25, espacées de demi-heure en demi-heure. Le Codex n'indique pas de doses maximum pour la poudre d'ergot.

L'extrait mou se prescrit à la dose de 0 gr 50 à 4 grammes par 24 heures en pilules ou potion. Il s'emploie aux mêmes doses et de la même façon sensiblement que la poudre. Le Codex indique les doses maximum de 1 gramme par prise et de 6 grammes par 24 heures.

L'extrait fluide est employé à la dose de 1 à 5 grammes par 24 heures en potion, ou 1 à 3 cc en injections hypodermiques. Les doses maximum indiquées par le Codex sont les mêmes que pour l'extrait mou.

L'ergotinine, très toxique, est employée aux doses de 1/4 à 1 milligramme par 24 heures en sirop ou potion, ou mieux en injections hypodermiques.

L'ergot peut se prescrire chez les enfants à la dose de 0 gr 10 par année d'âge.

L'ergot se prescrit seul en général. Autrefois on l'associait fréquemment avec divers produits : quinine, strychnine, digitale, bromures, tannins, citrate de fer, morphine. Toutes ces associations sont en général plus ou moins abandonnées dans la pratique. Aucune, sauf peut-être le tannin, ne présentait au point de vue pharmacologique d'incompatibilités.

Il est préférable d'administrer l'ergot par voie gastrique sous une forme diluée (potion), l'action irritante de la drogue sur la muqueuse gastrique n'étant pas sans inconvénients.

Homéopathie

Cette étude ne nous a pas paru complète et nous n'avons pas cru devoir la clore avant de dire quelques mots de l'emploi de l'ergot en homéopathie. Il est connu des homéopathes sous le nom latin : *secale cornutum* ; ou plus couramment en abrégé sous le nom de *secale*.

Pour les homéopathes, l'ergot doit être récolté avant que le seigle soit coupé. L'ergot est réduit en poudre et à l'aide de cette poudre on prépare la teinture mère, par macération dans l'alcool, et les poudres par trituration avec du sucre de lait. Les atténuations de teinture sont obtenues par addition d'eau distillée, les atténuations de poudre par addition d'une nouvelle quantité de lactose. Les granules sont obtenus à l'aide de la teinture.

Secale cornutum est considéré par les homéopathes comme un calmant puissant, un hémostatique et un vaso-constricteur. Les indications principales sont la gangrène sénile, les hémorragies, la céphalée. Les homéopathes l'emploient dans l'accouchement lorsque les douleurs sont faibles ou supprimées, après la délivrance lorsque les douleurs sont continues, en cas d'hémorragies après la délivrance.

Le teinture mère ou la première décimale sont employées de préférence dans les affections utérines, les basses dilutions sont employées dans la plupart des autres cas. Ce n'est pas un médicament très usité.

Conclusions

L'ergot de seigle, simple champignon, est remarquable par la complexité de sa composition. Il est certain que nombre de végétaux inférieurs sont dans ce cas, et par exemple les levures, ou les cellules d'algues vertes sont à même d'édifier à partir de la matière inorganique les substances organiques de poids moléculaires les plus élevés de la cellule vivante. Toutefois, remarquons que les alcaloïdes de l'ergot sont parmi les plus compliqués de ceux actuellement connus. Leur connaissance n'est d'ailleurs pas totale. Ces dernières années nous ont amélioré les connaissances que nous pouvions avoir sur leur structure et si nous en arrivons actuellement à sa connaissance approchée, rien ne nous empêche de concevoir que des connaissances nouvelles n'apporteront pas des modifications dans la structure que nous avons donnée. Ces dernières années nous ont également amené la découverte de nouveaux alcaloïdes. Rien ne dit que nous les connaissons tous. Des découvertes ultérieures dégageront certainement nos connaissances sur la composition de l'ergot d'un assez grand nombre de produits mal définis et qui seront remplacés par des produits mieux connus, ou des produits de transformation provenant des manipulations.

Au point de vue pratique, constatons que la vogue de l'ergot a fortement baissé. Cela est dû à la connaissance plus exacte de son activité qui en limite l'emploi. D'autre part, des médicaments nouveaux plus actifs ou plus commodes d'emploi sont venus prendre sa place, sans cependant le faire disparaître. Nous ne pensons pas d'ailleurs que, comme beaucoup de vieux médicaments, l'ergot disparaisse un jour prochain de nos officines.

Vu :
Le Président,
P. PASTUREAU.

Vu et approuvé :
Nancy, le 13 janvier 1938.

Le Doyen,
P. PASTUREAU.

Vu et permis d'imprimer :
Nancy, le 13 janvier 1938.
Le Recteur de l'Académie,
L. BRUNTZ.

BIBLIOGRAPHIE

1. H. LECLERC. — *Précis de Phytothérapie.*
2. A. GARRIGUES. — *Le seigle et l'ergol.*
3. LEBEAU et COURTOIS. — *Traité de Pharmacie Chimique.*
4. LESPAGNOL. — *Pharmacie Chimique.*
5. D^r BODET et DAMAUX. — *Les vitamines.*
6. J. LEVY. — *Essai des substances médicamenteuses.*
7. D^r CHARETTE. — *La matière médicale pratique.*
8. A. RAVINA. — *Année thérapeutique* 1935, p. 157.
9. J. BOUXIN. — *Contribution à l'étude de l'ergostérol irradié.*
10. TANRET. — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences* 1875, 81, p. 896.
11. TANRET. — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences* 1878, 86, p. 888.
12. R. HAMET. — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences* 1927, 184, p. 243-245.
13. HUGOMENCO et COUTURE. — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences* 1929, 10, p. 742.
14. TIXIER. — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences* 1929, 188, p. 206.
15. STOLL. — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences* 1935, 200, p. 1680.
16. HAMET. — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences* 1935, 201, p. 176.
17. TANRET. — *Journal de pharmacie et de chimie* 1876, 23, p. 17-19.
18. — — — — — 1885, 11, p. 309.
19. — — — — — 1894, 30, p. 229-235
20. SHAERGES. — *Journal de pharmacie et de chimie* 1905, 22, p. 506.
21. BARGER et CARR. — *Journal de pharmacie et de chimie* 1906, 24, p. 421.
22. CARL SCHNELL. — *Journal de pharmacie et de chimie* 1906, 23, p. 70.
23. TANRET. — *Journal de pharmacie et de chimie* 1906, 24, p. 397.
24. DULIÈRE. — *Journal de pharmacie et de chimie* 1907, 26, p. 369.
25. BARGER et DALE. — *Journal de pharmacie et de chimie* 1909, 30, p. 556.
26. BARGER et EWINS. — *Journal de pharmacie et de chimie* 1910, 1, p. 597.
27. MARC BRIDEL. — *Journal de pharmacie et de chimie* 1911, 4, p. 306. 346.
28. MARINO ZUCCO et PASQUERO. — *Journal de pharmacie et de chimie* 1912, 5, p. 460.
29. LÉGER. — *Journal de pharmacie et de chimie* 1932, 15, p. 354.

30. TANRET. — *Journal de pharmacie et de chimie* 1936, 24, p. 269.
31. E. GAUTIER. — *Bulletin des sciences pharmacologiques* 1907, 14, p. 663.
32. GORIS et LIOT. — *Bulletin des sciences pharmacologiques* 1924, 31, p. 379.
33. SIMONNET et TANRET. — *Bulletin des sciences pharmacologiques* 1926, 41, p. 129.
34. RINDEL, WALTER et RAUCH. — *Bulletin société chimique* 1927, 452, p. 34.
35. ROSENHEM et WEBSTER. — *Bulletin société chimique* 1927, 462, p. 1336.
36. A. THIROUX. — *Biologie médicale* 1934, p. 1.
37. KOFER. — *Revue d'histoire de la pharmacie* 1937, 95, p. 363.
38. R. HAMET. — *Presse médicale* 1927, p. 1605.
39. — — — 1928, p. 35.
40. A. STOLL et BURCKHARAT. — *Presse médicale* 1935, p. 810.
41. LESNÉ et CLÉMENT. — *Presse médicale* 1929, p. 978.
42. LEVADITI et LI YUAN PO. — *Presse médicale* 1930, p. 81.
43. SIMONNET et TANRET. — *Presse médicale* 1931, p. 932.
44. MERCIER. — *Comptes rendus de la Société de biologie* 1911, 70, p. 300
45. FABRE et SIMONNET. — *Comptes rendus de la Société de biologie* 1928, 60, p. 1100.
46. VIGNES. — *Progrès médical* 14 sept. 1929.
47. J. L. MALZEAN. — *Archives de médecine et de pharmacie militaire* 1902, 39, p. 409.
48. FINOT. — *Revue thérapeutique*, février 1929.
49. H. VIGNES. — *Journal des praticiens*, février 1928.
50. X... — *Gazette des hôpitaux* 1928, 75, p. 1309.
51. CRAWFORD. — *Bulletin général de thérapeutique* 1911, 162, p. 433.
52. TIFFENEAU. — *Bulletin général de thérapeutique* 1921, 172, p. 102.
53. R. HAMET. — *Bulletin médical* 1928, 13, p. 310.
54. R. MAHON. — *Revue française de gynécologie* 1930, 25, p. 165.
55. WETTERWOLD. — *Revue française de gynécologie* 1923, 23, p. 289

Table des Matières

Synonymie	7
Historique	9
Botanique	13
Composition	19
Ergostérol	37
Action physiologique	47
Essais	55
Préparations galéniques et magistrales	65
Emploi thérapeutique	69
Incompatibilités et doses	71
Homéopathie	73
Conclusions	75
Bibliographie	77

